

RECHERCHES PHYSIOLOGIQUES

sur la Teskra

Ses applications thérapeutiques : La Teskrine

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le Jeudi 9 Novembre 1922

POUR OBTENIR LE GRADE DE

Docteur en Médecine

PAR

DIOT, Lucien-Edmond

Né le 4 avril 1895, à Lunéville (M.-et-M.)

Interne des Hôpitaux

EXAMINATEURS DE LA THÈSE	{	MM. MICHEL, professeur.....	Président.
		L. SPILLMANN, professeur...	
		M. PERRIN, agrégé.....	Juges.
		P. MATHIEU, agrégé.....	

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'Enseignement médical

NANCY

IMPRIMERIE NANCEIENNE, 15, RUE DE LA PÉPINIÈRE

1922

ERRATA

Page 12, *lire* : le 9 novembre et non le 2.

Page 27, 6^e ligne, *lire* : ischémisés et non ischénisées.

Page 45, *lire* : de Teskra et non de la Teskra.

Page 49, 1^{re} ligne, *lire* : plathysmographique et non plathymographique.

Page 87, 4^e ligne : que nous avons résumé, *lire* : que nous avons résumés.

Page 91, 19^e ligne : théorie nouvelle et tentante des troubles endocriniens. Nous acceptons..., *lire* : théorie nouvelle et tentante des troubles endocriniens, nous acceptons....

Page 92, 11^e ligne, *lire* : ovariétomiser et non ovariotoniser.

Page 92, 22^e ligne : et sous les troubles..., *lire* : et tous les troubles....

Page 115, G. Lée, *lire* : G. Sée.

Page 122, Hémotose, *lire* : Hémotase.

Sur les planches hors-texte, *lire* : action cardio-vasculaire au lieu de cardio-rasculaire.

THE HISTORY

OF THE
CITY OF
NEW-YORK
FROM
THE
FIRST
SETTLEMENT
TO
THE
PRESENT
TIME
BY
JOHN
B. HENRY
1846

RECHERCHES PHYSIOLOGIQUES

sur la Teskra

Ses applications thérapeutiques : La Teskrine

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le Jeudi 9 Novembre 1922

POUR OBTENIR LE GRADE DE

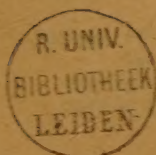
Docteur en Médecine

PAR

DIOT, Lucien-Edmond

Né le 4 avril 1895, à Lunéville (M.-et-M.)

Interne des Hôpitaux



EXAMINATEURS DE LA THÈSE

{	MM. MICHEL, professeur.....	Président.
	L. SPILLMANN, professeur...	{ Juges.
	M. PERRIN, agrégé.....	
	P. MATHIEU, agrégé.....	

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'Enseignement médical

NANCY

IMPRIMERIE NANCEIENNE, 15, RUE DE LA PÉPINIÈRE

1922

UNIVERSITÉ DE NANCY — FACULTÉ DE MÉDECINE

Doyen : M. E. MEYER, O , I .

Assesseur : N...

Doyen honoraire : M. F. GROSS, O , I .

Professeurs honoraires : MM. NICOLAS, , I ; PRENANT, , I ; F. GROSS, O , I .

CHRÉTIEN, I ; HERRGOTT, O , I .

Professeurs : MM.

Chimie médicale et toxicologie.....	L. GARNIER, I  .
Hygiène.....	E. MACÉ,  , I  .
Physiologie.....	E. MEYER, O  , I  .
Clinique médicale.....	E. SIMON,  , I  .
Histoire naturelle médicale.....	P. VUILLEMIN, I  .
Médecine légale.....	P. PARISOT, O  , I  .
Clinique des maladies des enfants.....	P. HAUSHALTER,  , I  .
Anatomie pathologique.....	L. HOCHÉ,  , I  .
Clinique médicale.....	G. ETIENNE,  , I  .
Clinique chirurgicale.....	A. VAUTRIN,  , I  .
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées.....	L. SPILLMANN,  , I  .
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie.....	R. FROELICH,  , I  .
Physique médicale.....	M. LAMBERT, I  .
Clinique obstétricale et Accouchements.....	A. FRUHHINSHOLZ,  , I  .
Histologie.....	R. COLLIN,  , I  .
Anatomie descriptive.....	M. LUCIEN, I  .
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	P. JACQUES,  , I  .
Clinique des voies urinaires.....	P. ANDRÉ,  , I  .
Clinique chirurgicale.....	G. MICHEL,  , I  .

Chargés de cours complémentaires : MM.

Clinique des maladies des vieillards.....	L. RICHON,  , I  , agrégé libre.
Pathologie interne.....	L. RICHON,  , I  , agrégé libre.
Accouchements (cours théorique).....	S. REMY, I  , agrégé libre.
Clinique des maladies tuberculeuses (1).....	M. PERRIN, I  , agrégé.
Thérapeutique.....	M. PERRIN, I  , agrégé.
Clinique des maladies tuberculeuses (1).....	J. PARISOT, O  , I  , agrégé.
Pathologie expérimentale et pathologie générale.....	J. PARISOT, O  , I  , agrégé.
Pathologie externe.....	A. BINET, I  , agrégé.
Clinique médicale élémentaire (1).....	L. CAUSSADE, A  , agrégé,
Clinique ophtalmologique.....	P. JEANDELIZE, A  , agrégé.
Clinique des maladies mentales.....	R. LALANNE, I  .
Clinique d'électrothérapie.....	N.
Clinique chirurgicale élémentaire (1).....	N.

Agrégés en exercice

MM. H. ROBERT, I  .	MM. J. PARISOT, O  , I  .	MM. P. JEANDELIZE, A  .
A. BINET, I  .	C. FAIRISE, A  .	L. CAUSSADE, A  .
M. PERRIN, I  .	P. MATHIEU, A  .	M. BARTHÉLEMY,  .
G. THIRY,  , I  .	L. JOB,  , I  .	I  .

Agrégés libres

MM. FÉVRIER, G O , I ; G. GROSS, , I ; RICHON, , I ;
S. REMY, I ; BUSQUET, I .

M. H. COIFFARD, I , Secrétaire.

M. F. LAMBERT DES CILLEULS, , , I , Secrétaire honoraire.

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A CELLE DE MON FRÈRE RENÉ

Médecin auxiliaire au 260^e d'artillerie

Mort pour la France, des suites de ses blessures, le 29 avril 1917.

A MA MÈRE

Sa vie, toute de bonté, reste pour
moi le plus beau des exemples. Qu'elle
trouve dans ce travail un bien faible
témoignage de ma très grande affection
et de mon infinie reconnaissance.

À MON FRÈRE

A MA BELLE-SŒUR

A MES NEVEU ET NIÈCES

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE DOCTEUR MICHEL

Professeur de Clinique chirurgicale

Chevalier de la Légion d'honneur

A MES JUGES

M. LE DOCTEUR L. SPILLMANN

Professeur de Clinique de dermatologie et de syphiligraphie

Chevalier de la Légion d'honneur

M. LE DOCTEUR PERRIN

Professeur agrégé chargé du cours de thérapeutique

Médecin de l'Hôpital Villemin

M. LE DOCTEUR MATHIEU

Professeur agrégé de physiologie

A MES CHEFS MILITAIRES

M. LE MÉDECIN-INSPECTEUR ECOT

Directeur de l'Ecole du Service de Santé militaire

M. LE MÉDECIN-INSPECTEUR GEORGES

Directeur du Service de Santé de la 20^e Région

Ancien Interne des Hôpitaux de Nancy

A TOUS MES MAÎTRES DES HOPITAUX

ET DE LA FACULTÉ

AVANT-PROPOS

Avant d'aborder l'étude de notre travail, il est de notre devoir de nous conformer à cette respectueuse et touchante coutume, que bien d'autres avant nous ont remplie avec la même émotion.

C'est en quittant ceux à qui l'on doit, qu'on s'aperçoit de la reconnaissance infinie qui nous lie.

A tous mes Maîtres de la Faculté, à tous ceux qui, par leur enseignement et leurs conseils éclairés, ont tant contribué à notre instruction et formation médicales, nous disons merci; nous n'exprimons qu'un regret, celui de n'avoir pu profiter, aussi longuement que nous l'aurions voulu, de leurs savantes leçons. Nous nous efforcerons cependant de combler nos lacunes, guidé par leurs conseils, confiant dans la voie qu'ils nous ont tracée, nous saurons faire face aux difficultés que nous rencontrerons.

Mais, parmi tant de reconnaissance, il nous faut particulièrement remercier M. le professeur Michel; nous fûmes son externe pendant une année; ses conseils avisés, les encouragements qu'il nous prodiguait, la bonté avec laquelle il n'a cessé de nous accueillir sont présents pour toujours à notre mémoire. Nous lui devons notre sujet de thèse, il a daigné en accepter la présidence. Qu'il agrée, avec l'expression de notre reconnaissance pour l'honneur qu'il nous fait, l'assurance de notre respectueux attachement.

M. le doyen Meyer nous a accueilli dans son laboratoire avec l'amabilité que nous lui connaissons tous. Qu'il trouve ici l'expression la plus sincère de nos sentiments de reconnaissance et de profond respect.

A M. le professeur Spillmann, dont l'obligeance est si connue et les cliniques si recherchées, nous présentons nos respectueux et sincères remerciements d'avoir accepté d'être notre juge.

Nous tenons à exprimer à M. le professeur agrégé Perrin nos sentiments de profonde gratitude; nous avons fait dans son service notre première année d'externat, et nous devons beaucoup à son enseignement si clair et si complet. Nous nous souvenons de la sympathie dont il a toujours fait preuve envers nous; enfin, nous lui sommes particulièrement redevable pour les conseils qu'il a su nous prodiguer durant notre travail et pour l'aide si précieuse que nous avons toujours trouvée dans son laboratoire de thérapeutique.

M. le professeur agrégé Mathieu fut pour nous un guide bienveillant, ses conseils éclairés nous ont grandement facilité notre travail physiologique; nous l'en remercions bien sincèrement, puisqu'après nous avoir aidé il accepte de nous juger aujourd'hui.

Nous gardons de notre externat chez M. le professeur Simon le souvenir d'une année instructive, où nous avons pu profiter de savantes leçons; notre éducation clinique lui est grandement redevable.

Nous remercions aussi MM. les professeurs Jeandelize et Richon, dont nous avons été l'interne, et qui savaient joindre, à l'intérêt de leurs leçons, l'attrait d'une sympathique obligeance.

Notre gratitude se porte tout naturellement vers MM. les professeurs Weiss, Haushalter et Fruhinsholz; nous n'aurons pas assez profité, à notre grand regret, de leurs cliniques si claires, si vraies, si utiles au jeune débutant.

Nous n'oublierons pas ceux qui, pour nous, furent des collaborateurs si dévoués.

Sans l'aide du docteur Hermann, préparateur de physiologie, qui pendant plusieurs mois a pour nous dépensé son temps et sa peine avec tant de cordialité, nous n'aurions pu mener à bien cette partie si difficile de notre thèse qu'est la physiologie; son habileté, si souvent mise à l'épreuve, nous évita bien des échecs dus à notre inexpérience. Qu'il soit assuré de notre entière reconnaissance et de notre parfaite amitié.

Nous remercions les docteurs Voirin et Benech pour leurs observations si documentées.

Notre camarade Merklen, préparateur de physiologie, a pris sous sa surveillance nos animaux en expérience. Son aide nous fut précieuse dans notre expérimentation physiologique. A notre jeune ami Hacquard, externe du service de dermatologie, nous devons une série d'observations minutieusement suivies et contrôlées; nous les remercions tous deux de l'appui tout amical qu'ils nous ont apporté.

Nous sommes particulièrement redevable à M. Rodillon, docteur en pharmacie, pour l'obligeance toute spontanée avec laquelle il s'est offert pour nous préparer les différents produits nécessaires à nos expériences.

Enfin, c'est à tous nos amis que vont nos dernières pensées, à ceux qui ne sont plus tout d'abord, ceux qui un peu partout sont restés là-bas, et dont le sublime sacrifice nous fait courber la tête; puis à vous, mes bons amis d'études,

dont chaque nom évoque tant de souvenirs ! et à vous, mes chers camarades d'internat : quand des circonstances inévitables m'auront exilé loin de vous, soyez assurés qu'aux heures sombres et tristes du lointain, le souvenir de la salle de garde et de son parfait esprit sera pour moi un bien sensible réconfort.

Mais nous manquerions au plus élémentaire de nos devoirs si, dans cette grande et même pensée de gratitude, nous n'associons le nom de notre ancien Maître, le docteur Hallopeau, chirurgien des hôpitaux de Paris. Nous nous honorons de la sympathie qu'il nous a toujours témoignée ; nous avons pu apprécier la rare valeur de son enseignement pratique ; enfin, la sollicitude avec laquelle il nous a lui-même prodigué ses soins, dans une situation assez critique, lui donnent droit à toute notre reconnaissance et à notre entier dévouement.

INTRODUCTION

Le 2 novembre 1921, dans une communication à la Société de Médecine de Nancy, M. le professeur Michel attirait l'attention des médecins sur un produit nouveau, dont les effets lui avaient paru remarquables dans le traitement des métrorrhagies.

Il s'agissait de la Teskra, plante originaire de l'Afrique du Nord, thérapeutiquement inconnue en Europe et vaguement décrite dans les traités de botanique.

C'est à Rodillon que nous sommes redevables d'avoir fait introduire en France, il y a trois ans à peine, le produit dont jusqu'ici seuls les indigènes du Nord de l'Afrique savaient utiliser les propriétés thérapeutiques, dans un but un peu spécial il est vrai : ils l'employaient pour aider à la délivrance des bovidés ; les Marocains en avaient dévié l'application chez la femme dans un but analogue, mais plus prématuré. Nous verrons dans ce travail que ces applications ne sauraient tenir place dans la limite des doses thérapeutiques actuellement préconisées.

De l'avis de tous les médecins qui, jusqu'à présent, ont employé la Teskra, il résulte que ce médicament est surtout remarquable par l'action décongestive intense qu'il exerce sur les veines du petit bassin.

Physiologiquement, nous avons voulu élucider le mécanisme de cette action jusqu'ici simplement constatée par des faits cliniques.

Thérapeutiquement, notre expérimentation s'est bornée à la pathologie du petit bassin et des affections veineuses, laissant à d'autres le soin d'étendre les applications que, logiquement, on est en droit de demander à ce médicament, dont les propriétés physiologiques nous ont paru nettement établies et dont le champ d'action reste largement ouvert.

Nous essaierons de compléter l'œuvre de Rodillon, travail présenté par lui pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie, devant l'Université de Nancy; admirable de méthode et de documentation, il y est traité amplement des questions botanique et chimique; quelques précisions restaient à donner au point de vue physiologique et thérapeutique: c'est cette œuvre de complément que nous avons à charge d'accomplir, et nous n'avons qu'un désir: ne pas être trop inférieur à la tâche commencée.

° Dans notre travail, après avoir puisé dans la thèse de Rodillon les notions botaniques et chimiques nécessaires et fondamentales, nous entreprendrons l'étude physiologique; nous en tirerons des conclusions d'où découleront nos applications thérapeutiques, puis nous demanderons à l'expérimentation clinique de venir confirmer les indications physiologiques; il nous sera dès lors facile de conclure.

Si notre travail se trouve fortement élagué par l'absence presque totale de bibliographie, s'il se trouve favorisé par les éléments que nous offre la thèse de Rodillon, du moins nous aurons le mérite et, osons le dire, l'attrait de l'inédit.

Nous n'oublions point cependant qu'il est souvent difficile, actuellement surtout, de faire valoir, parmi tant

d'autres, un médicament nouveau encore inconnu de beaucoup.

Nous nous sommes heurté bien souvent au scepticisme, l'ironie même ne nous a point ménagé ses sourires; nous nous y attendions, nos résultats seront notre réplique.

Nous comprenons quelle méfiance pour le malade, quelles hésitations craintives pour le médecin, soulève la prescription d'un élément thérapeutique nouveau dont ils n'ont pu encore apprécier l'action. Bouchard ne le disait-il pas? « L'introduction, en thérapeutique, d'un médicament nouveau est toujours un fait grave et qui ne peut s'accomplir qu'avec les plus grandes précautions. »

PLAN GÉNÉRAL

AVANT-PROPOS.

INTRODUCTION.

RÉSUMÉ DE BOTANIQUE.

RÉSUMÉ DE CHIMIE.

ETUDE PHYSIOLOGIQUE :

- a) Toxicité;
- b) Action sur la respiration;
- c) Action cardio-vasculaire;
- d) Action sur la sécrétion urinaire;
- e) Action sur l'utérus;
- f) Action sur la nutrition générale;
- g) Action sur l'homme sain.

ETUDE CLINIQUE :

- a) Les indications;
- b) Les applications;
- c) Observations.

DISCUSSION.

Absorption. — Elimination.

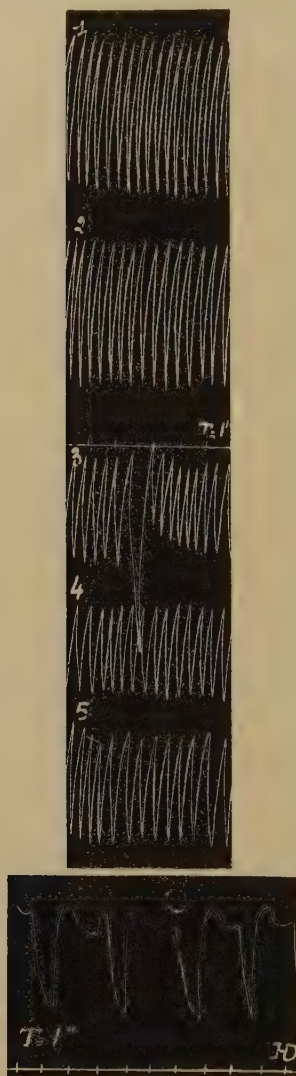
Etude comparative des autres décongestionnants.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES.

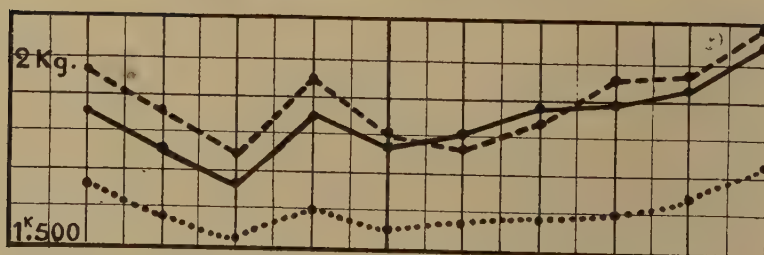
BIBLIOGRAPHIE.

EXPÉRIENCE V. — TRACÉ 1.

Action sur la Respiration.



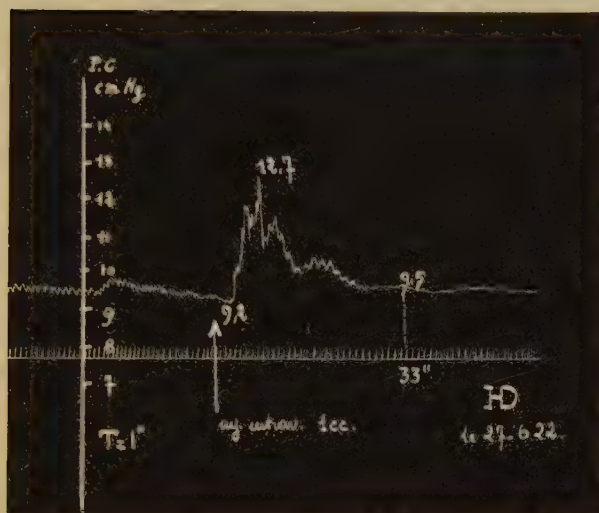
Action sur la Nutrition générale.



Les tracés en pointillés sont ceux des animaux soumis à la *Teskryne*.
Le tracé plein est celui du témoin.

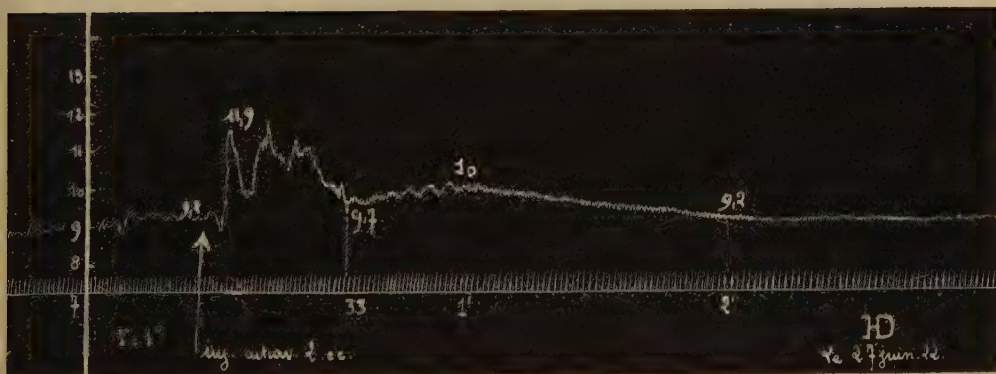
EXPÉRIENCE XIII. — TRACÉ 2. — 27 JUIN 1922.

Action cardio-rasculaire.



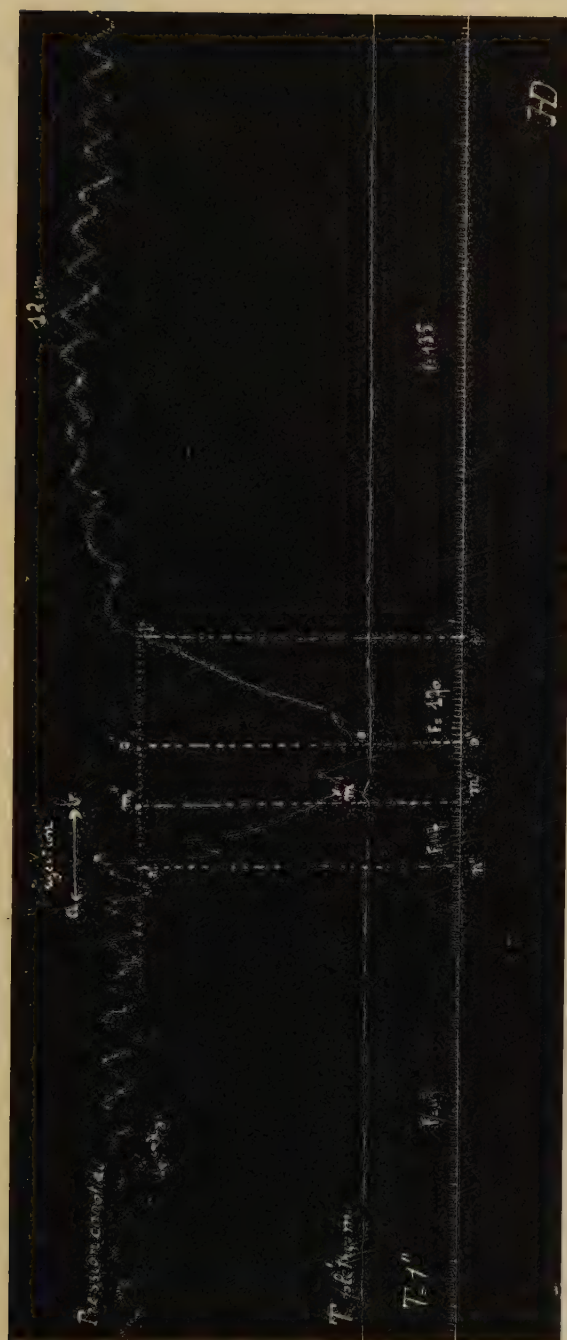
EXPÉRIENCE XIV. — TRACÉ 3. — 27 JUIN 1922.

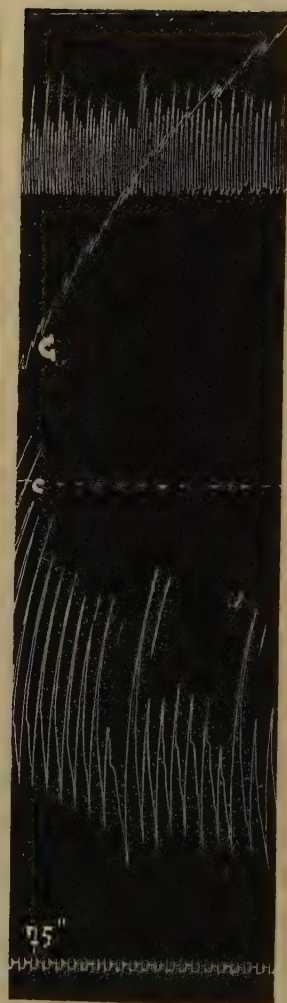
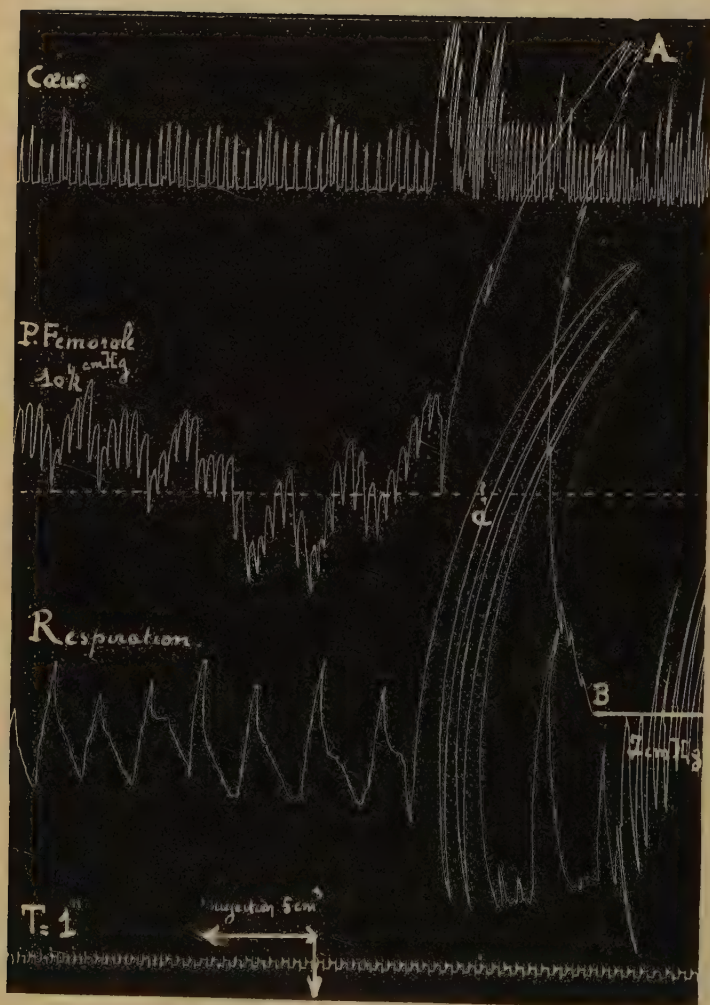
Action cardio-rasculaire.



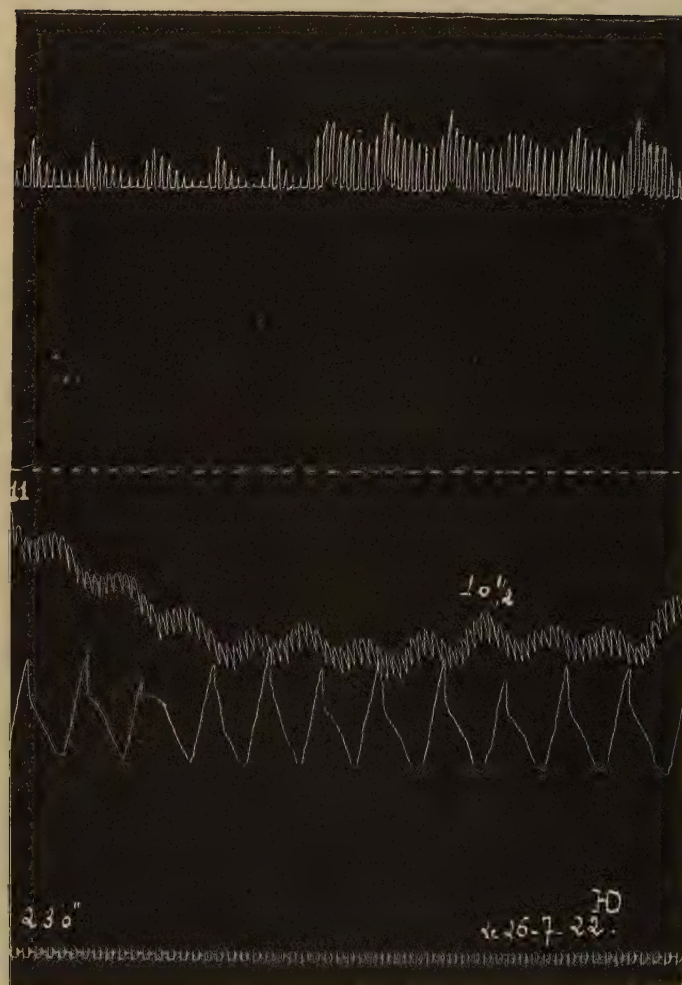
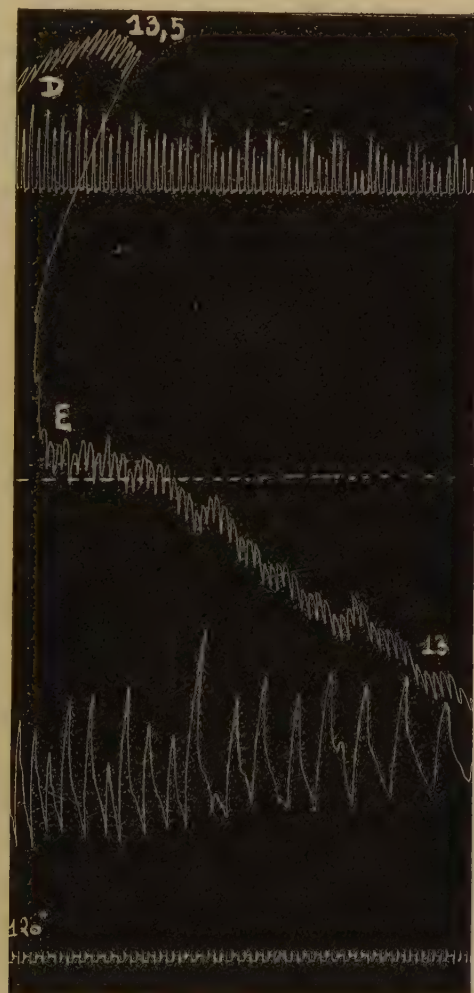
EXPÉRIENCE II. — TRACÉ 2. — 11 JUILLET 1922.

Action cardio-vasculaire.



Action sim

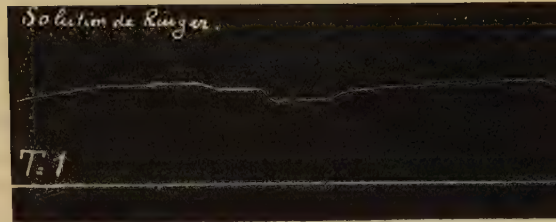
sur la Respiration et l'Appareil cardio-rasculaire.



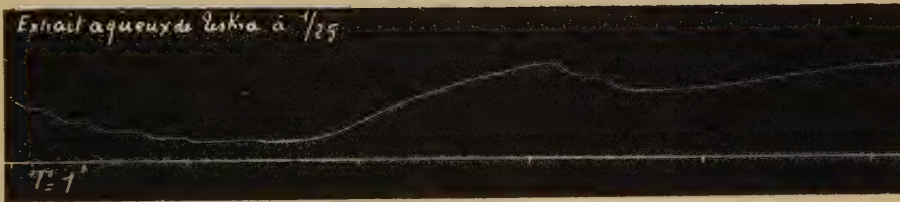
EXPÉRIENCE I. — TRACÉS 1,

Action sur l

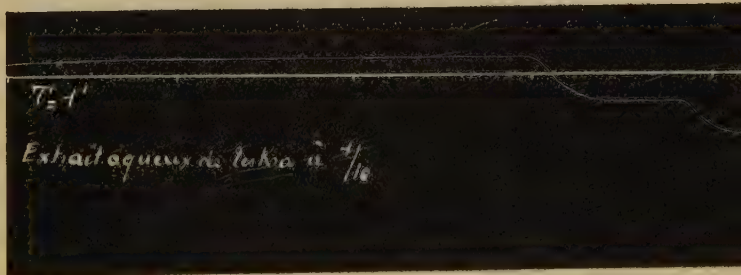
TRACÉ 1.



TRACÉ 2.

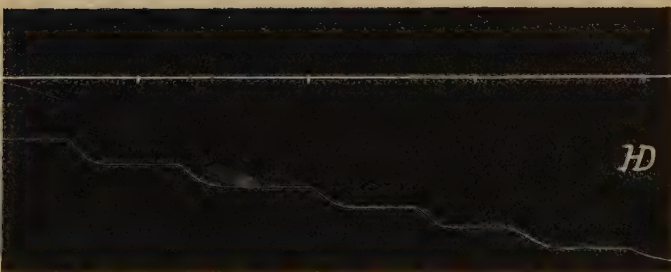
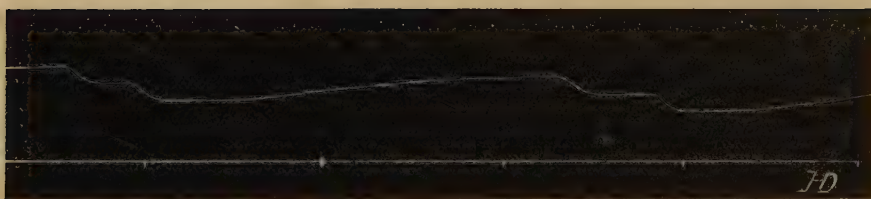
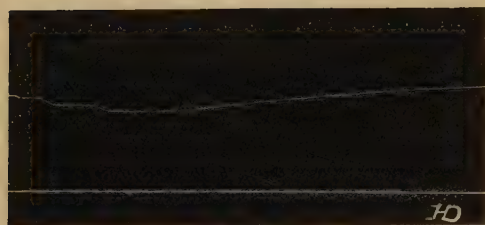


TRACÉ 3.



2 ET 3. — 3 OCTOBRE 1922:

—
Utérus.



RÉSUMÉ D'ÉTUDE BOTANIQUE

La plante appartient à la flore de l'Afrique du Nord. La diversité des noms qui la baptisent répond aux différents langages usités dans les pays où elle croît. Tsedella et Thazékra sont les termes qui la désignent en Kabylie (1), Teske'r'a et M'Abta-es-Sebia en Arabie.

Le nom de Teskra lui fut consacré par les indigènes du nord de l'Afrique. Quoi qu'il en soit de ces diverses dénominations, la plante répond à l'Echinops spinosus L. Composées, et comme le fait si justement remarquer Rodillon : de toutes les espèces d'échinops, seule l'espèce spinosus est dotée d'appellations vulgaires, ce qui peut logiquement faire penser que seule cette espèce aurait des propriétés thérapeutiques reconnues par les populations de ces contrées.

La famille des composées comporte plusieurs tribus, parmi lesquelles celle des Tubuliflores, qui possède le groupe des Echinopsidés, dont le genre unique est l'Echinops; lui-même comprend plusieurs espèces disséminées un peu partout sur l'ancien continent, mais c'est la seule espèce spinosus qui nous retiendra : c'est elle qui représente la Teskra.

(1) M. O. Debeaux : *Flore de la Kabylie et du Djurdjura*.

Schématiquement, résumons-nous dans ce tableau :

COMPOSÉES :	{	Liguliflores.....	Echinops sphaero céphalus.
		Wationiées....	<i>Echinops spinosus.</i>
	{	<i>Echinopsidées..</i>	Echinops ritro.
		Tubuliflores... Carlinées.....	Echinops strigosus.
		Centaaurinées..	Echinops, etc.
		Carduinées.	
		Radiées.	
		Labiatiflores.	

La plante — *echinops spinosus* (Teskra) — atteint une hauteur de 1^m,50, vivace, herbacée, fortement épineuse, poussant dans les champs arides, sablonneux, très résistante aux agents atmosphériques.

La tige, violacée, striée, n'est rameuse que dans le haut et présente des poils glandulaires.

Les feuilles sont blanches, tomenteuses en dessous, vertes et glabres en dessus, de forme triangulaire aux angles acuminés se terminant par de longues épines; leur implantation présente, sur la tige, une disposition alterne.

Les capitules en période de floraison sont très gros, leur diamètre atteint 5 à 6 centimètres.

Corolles bleues.

La floraison se fait de mai à juillet (1).

(1) Battandier et Trabut : *Flore de l'Algérie*.

RÉSUMÉ D'ETUDE CHIMIQUE

Les recherches, méthodiquement menées par Rodillon ont permis d'individualiser les différents produits constitutifs de la Teskra.

C'est d'abord un *glucoside*, qui n'a pu être isolé, mais dont la présence est indubitable; il possède tous les caractères des autres glucosides, mais son pouvoir réducteur est considérable.

Un *alcaloïde*: l'échinopsine; cette échinopsine avait déjà été décrite par Greshof (1). Cet auteur avait étudié le genre échinops, mais ne spécifie pas l'espèce; les caractères et les propriétés qu'il lui reconnaît ne sont pas en concordance avec ceux qui résultent des expériences de Rodillon; l'explication semble en être fort simple: Greshof étudiait la graine, Rodillon les capitules (partie de la plante utilisée en thérapeutique). Nous plaçant à ce dernier point de vue, nous acceptons l'opinion de Rodillon: dans les capitules en période de floraison, la quantité d'échinopsine est relativement faible — infime même, — permettant de penser que l'alcaloïde n'intervient nullement dans l'action curative de la plante. De plus, l'action physiologique est totalement différente pour les deux auteurs. Toutefois, nous ne saurions faire de comparaison: l'alcaloïde peut se différencier dans chacune des espèces d'échinops (nous ne nous bornons ici qu'à l'étude de l'espèce *spinosus*). Or, Greshof expérimenta sur plusieurs

(1) Greshof: *Recherches sur l'Echinopsine*.

espèces, dont il n'a pas précisé la dénomination; nous ne saurions de ce fait admettre ses conclusions.

Des pigments: chlorophylle en abondance associée à un pigment brun violacé, ce qui explique la couleur vert bleuâtre des macérations et extraits de plante fraîche.

Résines: résultat de la combinaison d'un acide, appelé acide résinoteskrique (Rodillon), avec un corps indéterminé.

Tanins: un tanin, sorte de tanoïde, qui serait le résultat d'une combinaison de l'acide teskritanique avec un composé qui, hydrolysé, donnerait du glucose et un corps dont les réactions sont alcaloïdiques.

D'après Rodillon, la constitution serait celle-ci:

Tanoïde de la Teskra = acide teskritanique + (glucose + echinopsine).

Graisse, cire, gomme: quantité nulle.

Amidon: en faible quantité.

Phytostérine: appelée échinostérine, comme la phytostérine de l'arnica est dénommée arnistérine.

Sucre: 0 gr. 37 de saccharose pour 100 grammes de teskra.

Acides: acide salicylique en quantité infinitésimale; il est décelé par la coloration violette qu'il prend avec le chlorure ferrique.

Acide malique: en notable quantité.

Essence: pas de trace. Ce fait est étonnant, la présence de poils glandulaires sur la tige pourrait faire penser logiquement à leur présence. Cependant, Rodillon fait bien justement remarquer que la plante recueillie sous le soleil de l'Afrique peut laisser évaporer ses produits volatils avant de parvenir jusqu'à nous.

PREMIÈRE PARTIE

Étude physiologique (1)

Le plan de notre étude physiologique a déjà été indiqué plus haut.

Nous nous occuperons tout d'abord de rechercher la toxicité et la tolérance du produit; puis, théoriquement, une action de ce médicament pouvant s'exercer sur les trois grands appareils: respiratoire, circulatoire, urinaire, nous ayant paru probable, nous examinerons successivement ces diverses actions, nous réservant alors d'expliquer ensuite leur action réciproque et l'influence qu'elles peuvent avoir lès unes sur les autres et sur la nutrition générale.

Notre étude se complétera d'un aperçu rapide des essais tentés sur l'homme sain avec des doses dépassant celles qui sont actuellement utilisées en thérapeutique.

Outre la Teskrine (macération hydro-alcoolique au 1/5^e de la drogue), partiellement déphytostérinée, nous nous sommes servi, pour nos expériences physiologiques, de trois produits préparés par Rodillon :

1^o Un extrait aqueux fluide, contenant les principes actifs solubles dans l'eau (sucre, tanin, amidon, acides et une grande partie, sinon la totalité du groupe alcaloïde-glucoside);

2^o Un extrait hydro alcoolique (proportion d'alcool très

(1) Toutes nos expériences de physiologie ont été faites avec le docteur Hermann, au laboratoire de physiologie.

faible : 1/10^e de son volume) renfermant uniquement les produits actifs solubles dans l'alcool (tanin, résine, phytostérine, sucre, alcaloïde glucoside (en partie) et les acides).

La préparation de cet extrait alcoolique a été faite sur le terrain même de production, en Afrique; la plante aussitôt cueillie est jetée dans l'alcool chaud.

La composition de ces deux extraits n'a pas été chimiquement déterminée, l'étude en aurait été trop longue et de peu d'importance; *a priori*, M. Rodillon admet qu'elle est exacte et qu'elle répond à des probabilités très voisines de la réalité; en fait, il y a plutôt entre les deux produits différence de proportion que diversité de composition.

3^o Un extrait total de Teskrine : renfermant tous les principes actifs de la Teskrine, cet extrait est dépourvu d'alcool.

Tels sont les trois produits employés pour nos expériences : connaissant leur composition et, d'autre part, sachant que :

1 gr. d'extrait aqueux correspond à 2 grammes de Teskra;

1 gr. d'extrait alcoolique correspond à 2 grammes de Teskra;

1 gr. d'extrait total de Teskrine correspond à 6 grammes de Teskrine,

nous avons là tous les éléments nécessaires et suffisants pour notre expérimentation.

CHAPITRE I^{er}

RECHERCHES SUR LA TOXICITÉ

Résumé de quelques recherches antérieures. — Essais avec la Teskrine.

Toxicité chez le cobaye : a) avec l'extrait aqueux; b) avec l'extrait alcoolique (voie intra-péritonéale).

Toxicité chez le chien : avec l'extrait aqueux (voie intra-veineuse).
Conclusions.

Avant nous, Rodillon avait déjà recherché, chez le cobaye, l'action des différents constituants de la Teskra : nous allons brièvement résumer ses expériences.

Avec le glucoside et l'alcaloïde, extraits de 100 gr. de Teskra sous le volume de 3 cmc., il n'obtient chez le cobaye aucun symptôme alarmant; vers la deuxième heure seulement, il a noté de l'accélération respiratoire et cardiaque, un léger tremblement, le pelage légèrement hérissé. Au bout de la cinquième heure, tous les phénomènes ont disparu.

Les résines, tanins, acides, sucres ne produisent aucun effet.

L'échinostérine à la dose de 1 gr. ne produit qu'une légère parésie du train postérieur, accélération respiratoire, agitation.

Le poids du cobaye en expérience était d'environ 400 grammes.

Il résulte de ces expériences préliminaires que les différents constituants de la Teskra sont loin d'être toxiques; nous allons étudier maintenant leur action globale.

Nos premières expériences avaient été tentées avec la

Teskrine (macération hydro-alcoolique au 1/5^e de la plante), partiellement déphytostérinée : 5 cmc. sous la peau du cobaye de 410 gr. amenèrent les accidents suivants :

Dès la dixième minute, on note de l'accélération cardiaque et respiratoire, quelques mouvements des pattes de derrière, tendance à la parésie du train postérieur; l'animal se déplace avec peine, son poil se hérisse, l'expérience du plan incliné montre un défaut dans l'équilibre. L'animal roule sur le côté quand il se déplace; puis, placé sur le dos, il y reste sans réagir; sa réflectivité cependant reste intacte, même au train postérieur. Une heure après, l'animal est sur ses pattes, un peu étonné; son poil est encore hérissé; puis il reprend peu à peu son allure normale dans les heures qui suivent.

Nous avons pensé que la Teskrine étant une macération hydro-alcoolique, l'alcool pouvait intervenir dans les phénomènes ci-dessus décrits.

Pour éliminer d'emblée cette action possible, nous avons injecté dans la cavité péritonéale d'un cobaye de poids égal au premier, une solution alcoolique forte et en avons observé les effets.

L'animal ne présente aucun symptôme immédiat, tout au plus une légère agitation; il recherche les coins obscurs, semble plus craintif, la pupille est un peu dilatée; mais nous n'avons constaté aucun des grands accidents (convulsions, parésie, dyspnée, pelage hérissé, miction, défécation) qui accompagnent toujours l'injection de Teskra.

Il semble donc que l'action jouée par l'alcool se réduit à peu de chose.

Néanmoins, comme au cours de notre expérience nous avons été amené, dans la recherche de la dose mortelle, à

employer des quantités assez considérables de Teskra, nous avons préféré, pour mettre strictement hors de cause l'action toxique possible de l'alcool, nous adresser aux extraits aqueux ou faiblement alcooliques que nous avons très obligeamment préparés Rodillon.

Ce procédé nous a permis, en outre, d'employer des quantités plus réduites et plus rapidement absorbables.

1^o CHEZ LE COBAYE : a) AVEC L'EXTRAIT AQUEUX.

Injection intra-péritonéale de 1 cmc. d'extrait aqueux. Cobaye mâle : 310 gr.

Aussitôt après l'injection, agitation vive.

Quelques minutes après, apparition de quelques mouvements cloniques.

Vingt minutes après : parésie du train postérieur; l'animal est calme; s'il essaie de marcher, il semble tituber.

Trente minutes après : l'animal semble prostré, la parésie du train postérieur est des plus nette. L'animal se gratte le museau à plusieurs reprises.

Une heure après : le cobaye semble mieux aller.

Deux heures après : à part son pelage légèrement hérissé, l'animal semble revenir à son état normal. Plusieurs mictions pendant l'expérience.

L'expérience avait été pratiquée le 2 juin 1922; le lendemain, l'animal ne mange pas, il reste immobile dans sa cage; les jours suivants, il semble plus alerte, mais mange à peine. Il meurt le 6 juin.

On note : fonte purulente de l'œil, œdème et abcès de la paroi abdominale. Autopsie non faite.

Injection intra-péritonéale de 5 cmc. d'extrait aqueux. Cobaye mâle de 440 gr.

Aussitôt après l'injection, mouvements convulsifs; ceux-ci se calment bientôt; l'animal, placé sur le dos, a du mal à se relever; on note nettement de la parésie du train postérieur. L'animal pousse de légers cris.

Cinq minutes après, l'animal ne réagit plus au bruit; placé sur le dos, il y reste inerte; dyspnée (72 respirations à la minute).

Vingt minutes après, l'animal est moins dyspnéique, il cherche à se mouvoir; il y a des troubles de la vision; la pupille est très dilatée.

Trente minutes après: l'animal se remet sur ses pattes; il réagit au bruit, son poil est hérissé.

Deux heures après: le pelage est encore hérissé, l'animal semble plus craintif; respiration et cœur semblent normaux.

Pendant ces deux heures, les défécations furent nombreuses.

D'autres expériences, avec des doses variant de 2 à 6 cmc., nous ont toujours donné des résultats identiques, phénomènes critiques au début, évolution rapide et retour à l'état normal.

Cobaye mâle de 470 grammes: injection intra-péritonéale de 9 cmc. d'extrait fluide aqueux.

Immédiatement après l'injection, mouvements convulsifs qui cessent rapidement pour faire place à un état de somnolence et de torpeur. La dyspnée est marquée (78 respirations à la minute). Placé sur le dos, l'animal y reste sans bouger; il ne réagit plus au bruit.

Dix minutes après: l'animal essaie de se mettre sur ses pattes: on note de la parésie du train postérieur. Défécation.

Vingt minutes après: l'animal pousse de petits cris, la dyspnée est de plus en plus marquée (60 respirations à la minute); il semble très inquiet, essaie de se déplacer; son train postérieur ne le soutenant pas, l'animal roule et reste sur le dos. La pupille est très dilatée. La vision semble abolie.

Trente minutes après: quelques mouvements cloniques; l'animal semble asphyxier; il ouvre largement la gueule pour aspirer l'air; dyspnée extrême (48 respirations à la minute); l'animal essaie de se soulever, il retombe. La pupille est très dilatée, le museau est cyanosé, le cœur est ralenti.

Trente-cinq minutes après: disparition du réflexe cornéen; l'animal succombe.

A l'autopsie: *Autopsie faite 12 heures après l'injection.*

Abdomen: A l'ouverture du péritoine, on retrouve presque la totalité de l'extrait injecté.

Le foie est normal. L'intestin est normal, sauf en sa dernière portion, rectum surtout, où l'aspect est nettement plus pâle.

Les organes génitaux sont ischémisés.

L'estomac ne présente rien de particulier extérieurement; la muqueuse semble plus vascularisée, plus pâle.

Thorax: Cœur arrêté en diastole, cœur droit gorgé [de sang noir, cœur gauche flasque.

Les poumons présentent un aspect marbré, piqueté et larges plaques échymotiques, surtout sur les bords.

Tête: Rien de particulier à signaler au bulbe.

Les enveloppes semblent congestionnées. Sang très noir.

2° CHEZ LE COBAYE: b) AVEC L'EXTRAIT ALCOOLIQUE.

Dans la série des expériences faites avec l'extrait alcoolique, toujours nous avons observé les mêmes phénomènes se succédant avec le même rythme et la même évolution. Le début semble ici plus dramatique encore; mais nous devons la noter: avec une certaine inconstance. La succession des accidents, quelque soit la dose employée, est toujours identique, variant seulement d'intensité.

La dose atteinte avec l'extrait aqueux (9 cmc. pour un cobaye de 440 gr.) et amenant la mort en trente-cinq minutes, déclanche, avec l'extrait alcoolique, chez un cobaye de 510 gr., des accidents assez semblables, mais n'amenant pas la mort de l'animal (faible proportion du groupe alcaloïde-glucoside)?

Deux minutes après l'injection: mouvements convulsifs intenses; l'animal saute sur place; ces mouvements lui donnent l'impression d'avoir le hoquet.

Quatre minutes après: parésie du train postérieur; placé sur

le dos, l'animal y reste sans bouger; les mouvements convulsifs disparaissent graduellement; il y a de l'accélération cardiaque.

Huit minutes après: l'animal est toujours inerte, respire superficiellement, dilatation pupillaire; il réagit peu à la douleur, pas du tout au bruit; le rythme respiratoire est à 95.

Vingt minutes après: état stationnaire; les poils se hérissent.

Trente minutes après: l'animal fait quelques mouvements; il a par instants de grandes reprises inspiratoires; il y a des troubles de la vision.

Une heure après: l'animal est beaucoup mieux; le pelage toujours hérissé.

Deux heures après: l'animal est craintif, mais ne présente plus aucun symptôme sérieux.

3^e CHEZ LE CHIEN : AVEC L'EXTRAIT AQUEUX.

Chien de 9 kgr. 500: injection intra-veineuse de 16 cmc. d'extrait aqueux; animal ayant servi simultanément pour des expériences d'hémodynamie.

Injections successives de 5 cmc. + 5 cmc. + 3 cmc. + 3 cmc. = 16 cmc. dans la veine fémorale droite. L'animal étant endormi, nous n'avons pu aussi nettement et rigoureusement que nous l'avions fait chez le cobaye, suivre l'évolution des accidents. Toutefois, la lecture des graphiques (respiration, cœur, pression) nous a montré que la succession des phénomènes était identique à celle observée chez le cobaye. Après chaque injection, nous avons noté la phase clonique avec son accélération respiratoire et cardiaque; puis, lui faisant suite, la phase d'abattement; le cœur se ralentit, la respiration faiblit et présente, de temps en temps, les grandes reprises inspiratoires déjà signalées chez le cobaye.

L'animal supporte l'expérience, se réveille; il est remis dans sa niche; mais, dans la nuit du lendemain, il meurt

au milieu de convulsions très douloureuses. L'animal fait peine à entendre, tant ses cris dénotent la souffrance.

Ces quelques expériences nous permettent déjà de retirer quelques conclusions :

a) La plante est faiblement toxique. Son degré de toxicité varie suivant la voie d'introduction;

b) Les accidents sont toujours rapides, identiques, de même nature, convulsivante;

c) C'est sur la fibre musculaire lisse qu'agit la Teskra;

d) La mort est le résultat d'une asphyxie lente;

e) La Teskra paraît se rapprocher de l'Ergot de seigle.

a) LA PLANTE EST FAIBLEMENT TOXIQUE.

Par la voie intra-péritonéale chez le cobaye, avec 1, 2, 3, 4 et 5 cmc., les accidents sont passagers, ne laissant après eux (à part l'action sur la nutrition générale, et nous verrons plus loin qu'elle est à peu près nulle) aucune trace capable de faire penser que l'animal en ressent encore l'effet.

Avec 9 cmc., les accidents sont plus accentués, rapides; une demi-heure après, ils entraînent la mort de l'animal. Celui-ci pesait 470 gr.; la dose toxique mortelle serait donc d'environ 38 gr. de plante pour 1 kilogr. d'animal, puis qu'un gramme d'extrait = 2 gr. de Teskra.

En fait, la dose agissante est beaucoup moindre, et nous pouvons considérer comme toxique une dose qui, sans entraîner la mort, détermine des accidents comme ceux relatés dans nos premières expériences.

Quoi qu'il en soit, disons que 1 cmc. d'extrait représentant 2 gr. de Teskra déclanche, chez l'animal pesant 400 gr., des accidents qui, pour être passagers, n'en sont pas moins

de nature toxique. Cette dose agissante, rapportée au kilogramme d'animal, sera de $\frac{1 \times 1000}{400} = 2$ gr. 50 d'extrait = 5 gr. de Teskra.

Elle représente en quelque sorte le seuil de toxicité.

Avec 9 cmc., on obtient les mêmes accidents rapides, plus intenses, amenant la mort de l'animal en trente-cinq minutes.

9 gr. d'extrait pour 470 gr., ce qui porterait la dose toxique mortelle aux environs de :

$$\frac{9 \times 1000}{470} = 19 \text{ gr. } 10 \text{ d'extrait} = 38 \text{ gr. } 20 \text{ de Teskra,}$$

c'est-à-dire que la plante devient rapidement mortelle quand, absorbée, elle atteint (chiffre énorme) les 2/50^e du poids de l'animal.

Ce qui vient d'être dit représente la toxicité recherchée par voie intra-péritonéale chez le cobaye; nous allons voir que ces déductions mathématiques, et forcément schématiques, ne répondent pas à la réalité, surtout pour les fortes doses.

Par la voie intra-veineuse, chez un chien pesant 9 kgr. 500, nous avons injecté successivement 5 + 5 + 3 + 3 cmc., ce qui porte le total à 16 cmc. d'extrait aqueux dans la veine fémorale droite.

16 gr. d'extrait représentent 32 gr. de Teskra, ce qui porte la dose toxique à $\frac{32 \times 1000}{9500} = 3$ gr. 35 par kilogr. d'animal.

Donc, si nous en croyons ces expériences, nous pourrions dire que la Teskra injectée sous la peau ou dans le péritoine ne provoque des accidents toxiques sérieux qu'à des doses énormes.

Par contre, la toxicité par voie intra-veineuse est dix fois plus élevée; elle reste toutefois assez faible et ne saurait être atteinte qu'exceptionnellement dans le domaine thérapeutique.

Il est facile d'expliquer la disproportion énorme entre les coefficients toxiques suivant les voies employées. Si les accidents sont moins graves, s'ils n'amènent point la mort (qu'à des doses excessives), quand le produit est injecté dans le péritoine, c'est tout simplement parce que celui-ci n'est pas d'emblée absorbé; cette absorption ne se fera que graduellement, après avoir vaincu toutes les barrières défensives de l'organisme. Ce qui nous le prouve, c'est tout d'abord le fait d'avoir trouvé dans la cavité péritonéale presque la totalité du liquide injecté; ce qui nous le prouve encore, ce sont les suites prolongées de l'injection. Sans doute, avons-nous dit, l'animal, au bout de la deuxième heure, semble être revenu à l'état normal; mais nous avons toujours observé qu'après nos expériences, les animaux avaient moins d'appétit, étaient plus craintifs et n'avaient plus la vivacité qu'ils présentaient auparavant.

Cette lenteur dans l'absorption intra-péritonéale nous explique alors que l'animal parvient à supporter des doses énormes: il ne saurait exister de comparaison entre cette voie d'introduction et la voie intra-veineuse; elle reste pleine d'enseignement pour la pratique thérapeutique.

b) LES ACCIDENTS SONT TOUJOURS RAPIDES, IDENTIQUES, DE NATURE CONVULSIVANTE.

Que ce soit chez le cobaye, que ce soit chez le chien, quelle que soit enfin la voie d'introduction employée, l'injection du produit détermine, en effet, des accidents

toujours rapides débutant quelques secondes ou quelques minutes après l'injection, et dont les phases évolutives successives revêtent toujours les mêmes caractères, à tel point que nous pouvons schématiquement les classer ainsi :

1° Phase convulsive débutant quelques secondes après l'injection, et durant peu de temps;

2° Phase de torpeur consécutive;

3° (avec les fortes doses) Réapparition de quelques mouvements convulsifs : phase terminale, asphyxique.

c) C'EST SUR LA FIBRE MUSCULAIRE LISSE QU'AGIT LA TESKRA.

Dans toutes nos expériences, nous avons noté toute une série de symptômes dont l'ensemble nous permet d'affirmer l'action vaso-motrice de la Teskra.

Pelage hérissé : action sur les fibres pilo-motrices.

Pupille dilatée : action sur les fibres sympathiques.

Défécation : action sur les fibres musculaires de l'intestin.

Miction : action sur les fibres musculaires de la vessie.

d) LA MORT EST LE RÉSULTAT D'UNE ASPHYXIE LENTE.

Nous n'avons pu être témoin des derniers moments de tous les animaux en expérience, dont certains ont succombé pendant la nuit; les quelques-uns que nous avons eu la chance d'observer sont assez nets et significatifs pour nous permettre de tirer encore quelques conclusions.

Le cobaye de notre deuxième expérience est mort en asphyxie. Le tableau clinique en était typique, la signature anatomique fut probante.

Le chien de notre quatrième expérience est mort au milieu de convulsions douloureuses dont le type rappelait celui des spasmes asphyxiques. Le personnel du laboratoire, témoin de cette agonie, nous a affirmé que l'animal semblait « chercher de l'air ».

Il nous paraît donc autorisé et logique de penser que la mort est le résultat de cette asphyxie lente, due probablement à un spasme des voies respiratoires (contraction des muscles lisses).

c) LA TESKRA PARAÎT SE RAPPROCHER DE L'ERGOT DE SEIGLE.

L'exposé rapide de ces différents accidents nous permet de faire certains rapprochements avec une autre intoxication d'ordre végétal : l'ergotisme.

Moutier, dans la pratique médico-chirurgicale, s'exprime ainsi :

« On a décrit deux types cliniques distincts d'ergotisme :

« Un ergotisme gangréneux, un ergotisme convulsif.

« L'ergotisme convulsif débutait par des fourmillements
« et de l'engourdissement des extrémités, pas de l'ébriété;
« puis il y avait des crampes douloureuses, des convulsions
« toniques, de véritables crises épileptiformes avec chute,
« anesthésie aux brûlures, etc. Presque tous les observa-
« teurs insistent sur la dilation parfois inégale des pupilles;
« on a signalé également des troubles de la vue, de la
« déchéance définitive de l'organisme...

« La mort est toujours exceptionnelle et survient par
« asphyxie dans une convulsion; elle peut cependant être
« précocée et dépendre encore d'un spasme des muscles
« respiratoires. »

Si nous voulions, à notre tour, retracer le tableau clinique des accidents que nous avons observés, nous pourrions les résumer ainsi :

L'absorption de la Teskra provoque à hautes doses, chez l'animal en expérience, de l'ébriété, de la titubation, une agitation et une excitation manifestes que traduisent des mouvements convulsifs dont la durée est assez courte. Ces mouvements convulsifs sont douloureux si l'on en juge d'après les cris poussés par l'animal. A cette phase clonique succède la phase de torpeur et de paralysie (parésie du train postérieur); on note de la dilatation pupillaire, des troubles de la vision. Enfin, à la phase terminale (avec les hautes doses), les mouvements convulsifs réapparaissent, et c'est la mort en asphyxie, qu'on est en droit d'attribuer à un spasme des muscles de l'arbre respiratoire.

Il est manifeste que ces deux tableaux cliniques se ressemblent; l'évolution est peut-être différente; mais n'oublions point que, chez l'un, il s'agit d'individus dont les accidents dépendent d'une intoxication chronique, et que, chez l'autre, il s'agit d'animaux en expérience, soumis à des doses considérables; l'intoxication revêt ici le caractère aigu, mais, chez l'un et chez l'autre, nous trouvons des symptômes identiques (troubles de la vision, dilatation pupillaire, parésies, ébriété, douleurs), le tout dominé par ce grand symptôme : les convulsions. La mort, quand elle survient, est due, dans les deux cas, à un spasme dont la conséquence est l'asphyxie.

CHAPITRE II

ACTION SUR LA RESPIRATION

- A) Avec l'extrait aqueux.
- B) Avec l'extrait alcoolique.
- C) Avec l'extrait total.
- Conclusions.

L'action sur la respiration nous ayant paru dans bien des cas contradictoire, nous avons recherché, avec les différents produits mis à notre disposition, l'influence respective de chacun d'eux.

Nos expériences furent toutes faites sur des cobayes de poids moyen (420 gr.). L'injection intra-péritonéale fut de 5 cmc. pour chacun des produits. Nous avons choisi cette dose de 5 cmc., nous basant sur ce que nous avaient appris nos recherches antérieures sur la toxicité; elle est assez élevée pour provoquer des accidents immédiats, sans dépasser toutefois les limites de la toxicité.

Technique: Inscription graphique par la méthode de Paul Bert. Le courant d'air est inscrit au moyen d'une canule introduite dans la trachée après trachéotomie et dont le diamètre est équivalent à celui de la trachée. La constitution de notre appareil est telle qu'il n'existe en aucun point de rétrécissement susceptible d'apporter des modifications au rythme et au type respiratoire.

A. — *Injection de 5 cmc. d'extrait aqueux de Teskra (produits solubles dans l'eau) dans la cavité péritonéale du cobaye.*

Rythme respiratoire initial: 25 respirations en 10 secondes.

2 min. après l'inject. :	rythme respirat. :	22 en 10 sec.	
4	—	20	—
30	—	18	—

Ce qui porte le rythme respiratoire de 150 à 108 à la minute.

Donc ralentissement.

Nous avons poussé l'expérience plus avant avec des doses plus fortes et, à la phase terminale, nous n'avons plus que 4 respirations à la minute; le type inspiratoire affecte le type dyspnéique; expiration brève, inspiration très lente et en deux temps. (Expérience V. Tracé I.)

B. — *Injection de 5 cmc. d'extrait hydro-alcoolique de Teskra (produits solubles dans l'alcool) dans la cavité péritonéale du cobaye.*

Rythme initial: 21 respirations en 10 secondes.

2 min. après l'inject. :	rythme respirat. :	21 en 10 sec.	
10	—	23	—
20	—	24	—
30	—	26	—

Dans cette expérience, le rythme respiratoire s'accélère.

C. — *Injection de 5 cmc. d'extrait total de Teskrine dans la cavité péritonéale du cobaye.*

Rythme initial: 22 respirations en 10 secondes.

2 min. après l'inject. :	rythme respirat. :	36 en 10 sec.	
10	—	32	—
20	—	34	—
30	—	24	—

Il y a ici une accélération manifeste du rythme respiratoire, mais elle n'est que passagère, et en trente minutes la respiration a repris son taux normal.

Nous venons, par ces quelques expériences, de prouver que, suivant la préparation injectée, les résultats varient :

Ralentissement respiratoire avec l'extrait aqueux ;

Accélération respiratoire avec l'extrait hydro-alcoolique.

Mais qu'il s'agisse de l'une ou de l'autre de ces préparations, soit aqueuse, soit hydro-alcoolique, nos résultats sont formels, toujours à la phase terminale avec de fortes doses ; le rythme est ralenti ; la respiration fortement dyspnéique traduisant l'état d'asphyxie que nous avons déjà signalé dans notre étude sur la toxicité.

Que conclure ?

Il semble qu'avec de faibles doses, les variations du rythme respiratoire ne sont que passagères ; elles se font dans le sens + ou dans le sens —, suivant la préparation employée.

Avec de fortes doses, qu'il s'agisse d'extrait aqueux ou alcoolique, le ralentissement est probant ; l'animal présente une forte dyspnée qui n'est que l'expression de la contraction des muscles bronchiques et dont la conséquence est l'asphyxie.

CHAPITRE III

ACTION CARDIO-VASCULAIRE

1° Expériences sur le lapin :

Avec l'extract aqueux de la Teskra.

Différentes expériences (graphiques).

Résultats : Action sur la pression ;

Action sur le rythme cardiaque ;

Action sur la respiration.

Conclusions.

2° Expériences sur le chien :

a) Avec l'extract aqueux de Teskra ;

b) Avec l'extract total de Teskrine (expériences).

Résultats : Action sur la pression ;

Action sur le rythme cardiaque ;

Action sur la respiration.

Conclusions.

3° Relations existantes entre les modifications cardiaque, artérielle et respiratoire (graphique).

Résumé. — Conclusions.

Pour étudier l'action cardio-vasculaire de la Teskra, nous nous sommes adressé à deux catégories d'animaux : le lapin et le chien.

1° EXPÉRIENCES SUR LE LAPIN.

Nous ne donnerons que le résumé type de plusieurs de nos expériences qui, chez cet animal, ont toutes été pratiquées pour la recherche de la pression sanguine.

Tout au début de nos recherches, nous nous sommes adressé à la Teskrine elle-même, et avons tenté d'étudier l'action globale de ce produit sur l'appareil cardio-vasculaire. Très rapidement, nous avons dû l'abandonner : la Teskrine étant une macération hydro-alcoolique forte

contenant de l'alcool en quantité suffisante pour qu'employée par voie intra-veineuse, les résultats graphiques obtenus soient ou illisibles ou complètement faussés.

Nous avons donc employé l'extract aqueux privé complètement d'alcool.

Expérience XIII. — Tracé II, 27 juin 1922.

Technique : Lapin de 2 kgr. 10. Prise de la pression carotidienne avec le manomètre de François Franck. Injection dans la veine marginale de l'oreille droite, de 1 cmc. de l'extract aqueux (2 gr. de Teskra). L'injection est poussée lentement en quatre secondes.

RÉSULTATS :

a) *Action sur la pression.*

La pression initiale est de 9,5 cm. Hg. Immédiatement après l'injection, on constate une chute légère (9,2 cm. Hg.), puis une ascension brusque de la pression, qui monte à 12 cm. 7 cm. Hg. en cinq secondes; la pression revient progressivement à la normale en trente-trois secondes.

b) *Action sur le rythme cardiaque.*

Avant l'injection, rythme cardiaque : 180; immédiatement après : 216.

Autant qu'on peut le lire sur le tracé, la contraction cardiaque paraît augmentée.

c) *Action sur la respiration.*

Rythme respiratoire initial : 60; immédiatement après : 48.

L'injection intra-veineuse, faite lentement sur l'animal non anesthésié, n'a produit aucune réaction d'ordre général.

Expérience XIV. — Tracé III, 27 juin 1922.

Technique: la même que précédemment: Lapin de 2 kgr. 500. L'animal a déjà reçu antérieurement 2 cmc. d'extrait aqueux de Teskra.

Injection intra-veineuse de 2 cmc. poussée lentement en sept secondes dans la veine marginale de l'oreille droite.

RÉSULTATS :

a) *Action sur la pression sanguine.*

La pression initiale est à 9,2 cm. Hg. Aussitôt après l'injection, la pression diminue légèrement, puis monte brusquement et atteint en quelques secondes 11,9 cm. Hg.

Trente secondes après cette ascension, la pression baisse et tend à revenir à son chiffre initial, qu'elle dépasse encore à ce moment, puisqu'elle atteint le chiffre de 9,7 cm. Hg.

Une minute après l'injection, la pression est remontée à 10 cm. Hg.; mais, deux minutes après, elle est revenue à son chiffre initial: 9,2 cm. Hg.

b) *Action sur le rythme cardiaque.*

Rythme initial: 124.

Après l'injection, impossible à compter, il est très accéléré.

Trente secondes après l'injection: 180; puis retour progressif à la normale.

c) *Action sur la respiration.*

Rythme respiratoire initial : 40 (rythme ralenti par des injections antérieures).

Après l'injection, rythme respiratoire : 15.

Immédiatement après l'injection, et au moment même de l'élévation de pression, on note quelques mouvements convulsifs de l'animal.

CONCLUSIONS :

L'injection intra-veineuse de 1 ou 2 cme. d'extrait aqueux de Teskra provoque, chez le lapin :

1^o Une très courte chute de pression, suivie immédiatement d'une ascension brusque de la tension artérielle;

2^o Cette élévation de pression est de courte durée; elle n'excède pas, avec ces doses, deux minutes;

3^o L'injection d'extrait aqueux accélère le rythme cardiaque et ralentit le rythme respiratoire;

4^o L'injection de 2 cme., quoique poussée lentement et avec précaution, provoque des mouvements convulsifs de l'animal.

Les mouvements convulsifs et le ralentissement respiratoire nous sont déjà connus, et ces expériences peuvent corroborer ce que nous avons déjà signalé dans le chapitre toxicité et l'action sur la respiration.

L'injection intra-veineuse provoque une augmentation passagère de la pression sanguine, contemporaine d'une accélération cardiaque et de mouvements convulsifs de l'animal (Expérience XIV. — Tracé III).

Jusqu'à quel point cette augmentation de la fréquence cardiaque et peut-être de l'énergie systolique, d'une part,

et, d'autre part, ces mouvements convulsifs, jouent-ils un rôle dans cette augmentation de pression?

Pour éclaircir cette question, nous avons effectué une autre série d'expériences sur le chien.

2^e EXPÉRIENCES SUR LE CHIEN.

A. — Avec l'extrait aqueux de Teskra :

L'action cardio-vasculaire de l'injection intra-veineuse, chez le chien, de l'extrait aqueux de Teskra est identique à celle que nous avons signalée chez le lapin.

B. — Avec l'extrait total de Teskrine :

Expérience II. — Tracé II, 11 juillet 1922.

Technique : Chien de 5 kilogr. ; chloralosé : pression carotidienne gauche enregistrée par le sphygmoscope de Chauveau.

Tracé pléthysmographique de la patte antérieure droite (pléthysmographè de Hallion et Comte).

Injection dans la veine fémorale gauche de 5 cmc. d'extrait total de Teskrine (contenant tous les produits actifs de la Teskrine).

RÉSULTATS :

a) Action sur la pression.

La pression moyenne initiale lue sur le manomètre annexé à l'appareil est de 10 cm. Hg. L'injection est poussée lentement en seize secondes.

Six secondes après le commencement de l'injection, une baisse importante de pression se produit, durant environ

vingt-trois secondes, puis une ascension rapide durant environ vingt secondes et ramenant la pression à son taux initial, qui est dépassé ultérieurement et atteint, soixante-dix secondes après le début de l'injection, la valeur de 12 cm. Hg. A partir de ce moment, la pression baisse très faiblement, mais se maintient supérieure à la normale.

b) *Action sur le rythme cardiaque.*

Avant l'injection, le rythme est à 117.

Pendant la période d'hypotension, le rythme est accéléré: 147.

Pendant la période de retour à la normale: 170.

Une minute après l'injection, le rythme est à 135.

Deux minutes après l'injection, le rythme est à 120.

c) *Action sur le rythme respiratoire.*

Rythme initial: 9 (rythme ralenti par la chloralose).

Une minute après l'injection, il est ralenti à 7.

Au moment de l'injection, on constate des mouvements convulsifs de l'animal, accompagnés de profondes et brusques inspirations.

CONCLUSIONS:

L'injection intra-veineuse d'extrait total de Teskrine provoque chez le chien:

1^o Une courte chute de pression, suivie immédiatement de retour progressif à la normale, qui ultérieurement est dépassée;

2^o Cette élévation de pression est assez durable (trois ou quatre minutes);

3^o L'injection d'extrait total accélère le rythme cardiaque et ralentit le rythme respiratoire;

4^o L'injection d'une dose assez élevée de ce produit provoque, chez le chien, des mouvements convulsifs et inspiratoires.

En résumé : chez le chien, comme chez le lapin, les phénomènes observés, à la suite de l'injection intra-veineuse, soit d'extrait aqueux, soit d'extrait total, sont identiques; les seules différences constatées sont des différences de durée ou d'intensité de la chute initiale de la pression, ou de l'hypertension consécutive.

RECHERCHES SUR LES RELATIONS EXISTANTES ENTRE LES
MODIFICATIONS CARDIAQUE RESPIRATOIRE ET ARTÉRIELLE
CONSÉCUTIVES A L'INJECTION INTRA-VEINEUSE D'EXTRAIT
AQUEUX DE TESKRA.

Expérience V. — Tracé IV, 21 juillet 1922.

Technique : Chien mâle de 9 kilogr. 500, anesthésié; morphine intra-péritonéale, chloralose intra-veineuse.

Animal tranquille, mais narcose incomplète, réaction au bruit.

Inscription des battements cardiaques par les mouvements transmis à une aiguille pleine implantée dans le muscle cardiaque (cardio-puncture).

Pression fémorale gauche inscrite graphiquement au moyen du sphygmoscope de Chauveau. Le chiffre de la pression moyenne est noté *de visu*, sur le manomètre annexé à l'appareil.

La respiration est inscrite au moyen d'un explorateur placé sur la poitrine de l'animal et maintenu au thorax

par un lien inextensible. La descente du style inscripteur correspond à l'expiration et son ascension à l'inspiration (le tracé obtenu est donc l'inverse du tracé pneumographique classique).

L'injection est faite avec l'extrait aqueux fraîchement préparé et poussée avec précaution dans la veine fémorale droite. Pour éviter toute modification apportée à la pression par les mouvements de l'animal, le dispositif d'injection est mis en place quelques minutes avant la poussée de l'injection.

Interprétation du tracé :

La pression initiale oscille autour de 10 cm. Hg. Le tracé de la pression a ses caractères normaux avec ses oscillations de trois ordres : cardiaques, respiratoires, vasomotrices. La respiration est calme (rythme : 18 à la minute); le cœur bat régulièrement. Les modifications apportées à l'amplitude, se traduisant par une hauteur différente, sont dues aux changements de position apportés, à l'aiguille placée dans le cœur, par l'inspiration et l'expiration. Le rythme cardiaque est de 72.

La respiration et le rythme cardiaque sont ralentis et la pression légèrement abaissée. Ceci est d'ailleurs normal. On sait, en effet, que la chloralose ralentit le rythme cardiaque et respiratoire, diminue les échanges et abaisse légèrement la tension.

L'injection est poussée en quelques secondes; elle est de 5 cmc. d'extrait aqueux de la Teskra.

Pendant l'injection, baisse légère de pression, aucune modification des rythmes respiratoire et cardiaque.

Environ six secondes après la fin de l'injection, l'animal

fait de grands mouvements respiratoires, débutant par une grande inspiration et coïncidant avec des mouvements convulsifs des membres. Simultanément, la pression sanguine monte brusquement et le cœur accélère son rythme.

Quatorze secondes après la fin de l'injection (point A), une chute brusque de pression se produit; celle-ci atteint 7 cm. Hg. à ce moment; le style inscripteur touche le tambour; néanmoins, on note que le chiffre de la pression ne descend pas au-dessous de 7 cm.

La respiration, à ce moment, est devenue plus calme, bien que son rythme et son amplitude soient encore augmentés.

Le rythme cardiaque (le tracé est irrégulier par suite des grands mouvements respiratoires, se transmettant à l'aiguille implantée dans le cœur) est très accéléré (126 : F).

Au bout d'un nombre de secondes impossible à préciser (le style inscripteur étant bloqué contre le tambour), mais qui est inférieur à une minute, la pression remonte rapidement (points C, c); les rythmes respiratoire et cardiaque sont toujours accélérés. Par suite de cette ascension continue de la pression, qui atteint son chiffre normal, puis le dépasse, le style inscripteur franchit bientôt les limites du cylindre et est ramené à sa position normale au moyen de la clarinette annexée à l'appareil enregistreur, et l'on constate que la pression continue à augmenter jusqu'au moment où elle atteint le chiffre de 13,5 cm. Hg, chiffre qu'elle atteint, *toutes corrections faites*, une minute cinquante-deux secondes après la fin de l'injection. A ce moment, et toujours en ramenant le style inscripteur à sa position d'équilibre, au point E, et après une courte phase

où la pression reste stationnaire, elle baisse progressivement et passe successivement de 13,5 cm. Hg (point E) à 12,11, pour se stabiliser à 10,5 cm. Hg à la fin du tracé.

Au début de l'augmentation de pression, soit en C, le rythme cardiaque est très accéléré, mais se ralentit progressivement; le rythme respiratoire, lui aussi accéléré au début, se ralentit également progressivement.

Au point D, la pression continue à monter, alors que le rythme cardiaque se rapproche de la normale (90 à la minute).

Au moment où la pression baisse lentement au point E, rythmes cardiaque et respiratoire sont à nouveau normaux; à ce moment, la pression est encore élevée et ne redevient normale 10,5 Hg que quatre minutes cinq secondes après la fin de l'injection.

En résumé :

L'injection intra-veineuse d'extrait aqueux de Teskra provoque :

1° Une première augmentation de pression qui est due à des mouvements convulsifs de l'animal, coïncidant avec d'amples mouvements respiratoires.

2° A cette première augmentation de pression fait suite une chute brusque de la pression; cette chute est contemporaine d'une accélération des rythmes cardiaque et respiratoire;

3° A cette phase d'hypotension succède une augmentation progressive et soutenue de la pression artérielle, qui atteint, puis dépasse son chiffre habituel; pendant cette période, le cœur, d'abord accéléré, se ralentit progressivement;

4° La pression artérielle, au bout d'un temps variable, baisse ensuite progressivement, et revient en quelques minutes à son chiffre initial; mais à ce moment il y a déjà plusieurs minutes que le rythme cardiaque est redevenu normal;

5° L'amplitude de la systole cardiaque n'est pas augmenté;

6° Les tracés pléthysmographiques des membres (expériences XIV. Tracé III) nous montrent qu'il n'y a pas de modification importante du volume des membres.

CONCLUSIONS :

En conséquence, abstraction faite de l'augmentation initiale due aux mouvements de l'animal, et contemporaine des grandes inspirations, les modifications de pression :

a) La baisse, contemporaine d'une accélération cardiaque;

b) L'augmentation, contemporaine d'un ralentissement cardiaque,

ne sont aucunement liées aux modifications du rythme cardiaque; d'autre part, dans nos expériences, nous n'avons pas constaté de diminution ou d'augmentation de l'amplitude de la force systolique pouvant les expliquer.

En conséquence, elles ne peuvent être dues qu'à des modifications vasculaires.

Cette conclusion expérimentale vient confirmer l'opinion que nous avons, *a priori*, de l'action possible de la Teskra sur la fibre lisse des vaisseaux, étant donné l'action manifeste que nous avons observée sur les autres fibres lisses.

Pouvons-nous déterminer la région où se produisent ces

modifications vasculaires? Les tracés pléthymographiques que nous avons pris nous autorisent à affirmer que ce n'est pas au niveau des membres que nous devons les localiser. Les autopsies que nous avons pratiquées, la parésie du train postérieur des animaux en expérience, l'action constante sur la vessie et le rectum, nous permettent de supposer (et ce ne saurait être qu'une supposition) que l'action vaso-constrictive de la Teskra se ferait particulièrement sentir au niveau du petit bassin et serait capable, avec des doses très fortes, de s'étendre à d'autres territoires (pulmonaire, par exemple).

CHAPITRE IV

ACTION SUR LA SÉCRÉTION URINAIRE

Moyens d'expérimentation. — Technique employée.

Résultats. — Leur interprétation.

Comme nous le verrons, dans le bref résumé que nous avons fait des actions exercées sur l'homme sain soumis à l'absorption de Teskrine, comme nous le constaterons aussi dans les observations cliniques, presque toujours la diurèse se trouve augmentée après l'administration de Teskrine.

Il nous était facile, physiologiquement, de déterminer cette action, d'en étudier la valeur et d'en comprendre le mécanisme.

Sur un chien : mettre à nu l'uretère, y introduire une canule, et étudier la diurèse de cet animal soumis à l'absorption de Teskra était chose facile. Le manque de chiens durant les derniers mois de notre travail ne nous a point permis de faire cette recherche.

Nous nous sommes servi de lapins. Deux de ces animaux de poids peu différents, de même portée, soumis à un même régime alimentaire et placés dans des conditions d'habitat identiques, furent rigoureusement observés par nous pendant plusieurs jours.

A l'un, chaque jour, nous faisons ingérer, au moyen d'une sonde introduite dans l'estomac, 10 cmc. d'une solution de Teskrine à 60%. L'autre nous servait de témoin.

Nos résultats furent les suivants :

Témoin

Soumis à la Teskrine

	Poids :	Urines :
1 ^{er} jour...	1,470	300
2 ^e — ...	1,400	200
3 ^e — ...	1,365	230
4 ^e — ...	1,315	180
5 ^e — ...	1,380	230
6 ^e — ...	1,410	250
7 ^e — ...	1,470	220
8 ^e — ...	1,430	280
9 ^e — ...	1,450	280

Poids : Urines :

1 ^{er} jour...	1,405	300
2 ^e — ...	1,350	220
3 ^e — ...	1,350	300
4 ^e — ...	1,325	300
5 ^e — ...	1,250	200

Exitus de l'animal (asphyxie par reflux dans la trachée), on prend un deuxième lapin soumis à la même expérimentation.

Avant l'expérience, l'animal pesait 1 kg. 450 et sa diurèse était de 200.

Après l'administration de Teskrine :

Poids : Urines :

2 ^e jour...	1,550	260
3 ^e — ...	1,530	350
4 ^e — ...	1,510	350

Il est manifeste que la quantité d'urine émise journellement est plus grande chez l'animal en expérience que chez le témoin, alors qu'avant l'expérience le taux de leur diurèse était identique.

Pouvons-nous élucider le mécanisme physiologique de

cette action? Ce que nous ont appris nos expériences précédentes nous permet d'émettre trois hypothèses :

1^o Si les mictions sont plus fréquentes, il nous semble logique d'y voir une action musculaire (contraction des fibres lisses de la vessie);

2^o Si le taux de la diurèse se trouve augmenté, il se peut que ce soit la conséquence d'hypertension vasculaire agissant sur la circulation rénale, du fait de la vasoconstriction du système veineux éfférent diminuant le débit, alors que l'apport reste inchangé.

3^o Enfin il serait possible qu'un des constitutifs de la Teskra ait des propriétés diurétiques.

CHAPITRE V

ACTION SUR L'UTÉRUS

Technique employée (essais sur la fibre utérine du cobaye).

Etude de la contraction dans :

- a) Le liquide de Ringer;
- b) La solution de Teskra faible;
- c) La solution de Teskra forte.

Résultats. — Conclusions.

Nos expériences faites pour la recherche de la toxicité nous avaient permis de tirer quelques conclusions : il apparaissait certain que la Teskra agissait sur la fibre musculaire lisse ; d'autre part, les effets que retiraient certaines peuplades de l'usage de cette plante, nous ont amené à rechercher quelle pouvait être l'action déterminée sur l'utérus.

Technique. — Nous nous sommes servi, pour notre expérimentation, d'un utérus de cobaye femelle tuée par choc bulbaire. L'utérus est rapidement enlevé ; on en prélève un morceau, que l'on place dans la solution de Ringer à la température de la salle (18°) ; le fragment utérin est relié avec un dispositif expérimental tel que toute modification de la longueur de ses fibres soit transmise à un appareil inscripteur très sensible. Nous faisons remarquer que, contrairement à l'habitude, les raccourcissements observés (augmentation de la tonicité et contraction) s'inscrivent ici par un abaissement du style inscripteur, le point d'application de la force musculaire étant situé entre le point fixe du levier et l'extrémité libre, alors que dans les conditions habituelles (myographe ordinaire) ces modifications s'inscrivent en ordonnées positives.

Le fragment musculaire fut d'abord plongé dans le liquide de Ringer, puis ensuite dans des solutions d'extrait de Teskra de titres différents.

RÉSULTATS (graphiques ci-joints).

1° *La fibre utérine est placée dans une solution de Ringer (tracé I).*

Le graphique nous montre des variations de tonicité de faible amplitude et de petites contractions musculaires, paraissant rythmées, se répétant à de longs intervalles.

2° *Perfusion de la fibre utérine dans une solution d'extrait aqueux de Teskra et de liquide de Ringer (1 cmc. d'extrait aqueux de Teskra pour 25 cmc. de liquide de Ringer). Tracé II.*

Immédiatement, et dès le début de la perfusion, se produit une série de quatre petites contractions dont nous croyons ne point devoir tenir compte; il se produit, en effet, au niveau de la surface du muscle, des variations de tension superficielle susceptibles d'expliquer cette série de contractions.

Quoiqu'il en soit, les variations de tonicité antérieurement constatées deviennent plus amples. Les contractions musculaires se reproduisent toujours par deux, rythmiquement, toutes les deux minutes environ.

3° *Perfusion de la fibre utérine dans une solution d'extrait aqueux de Teskra et de liquide de Ringer (1 cmc. d'extrait aqueux pour 10 cmc. de liquide de Ringer). Tracé III.*

La perfusion n'a pas produit la série de contractions que nous avons constatées avec la solution au 1/25^e; la fibre utérine ne présente pendant plusieurs minutes aucune modification, si minime soit-elle, de sa tonicité; puis, au

bout de six minutes, apparaissent les contractions répétées, rythmiques; elles diminuent progressivement d'amplitude, alors que la tonicité augmente. Le graphique présente l'aspect d'une fusion incomplète de contractions (tendance au tétanos?).

4^o *Perfusion de la fibre utérine dans une solution d'extrait aqueux de Teskra et de liquide de Ringer (1 cmc. d'extrait aqueux pour 5 cmc. de liquide de Ringer).*

Le graphique, cette fois, ne présente plus aucune modification, ni de la tonicité, ni de la contractilité.

CONCLUSIONS

Il semble donc que, pour la Teskra (comme pour d'autres drogues d'ailleurs), il y ait une question de dose, un optima, son action y serait subordonnée : Quoiqu'il en soit, l'extrait aqueux de Teskra, agissant *in vitro* sur la fibre utérine, renforce les variations de tonicité existant normalement dans cet organe; il provoque des contractions rythmées de ses fibres et, à des doses favorables, peut amener une fusion incomplète de ces contractions et provoquer un tétanos incomplet.

Signalons enfin que nos expériences ont été faites sur le muscle placé à température basse; cette question du degré thermique joue un rôle important dans l'irritabilité et la contractilité musculaires, et il est permis de supposer que l'action de la Teskra, *in situ*, c'est-à-dire à la température du corps, serait beaucoup plus efficace encore.

CHAPITRE VI

ACTION SUR LA NUTRITION GÉNÉRALE

Conditions d'expérience. — Résultats.
Interprétation et causes d'erreur.

Durant nos expériences d'hémodynamie, et surtout dans la recherche des doses toxiques, nous avons remarqué que tous nos animaux maigrissaient; une action sur la nutrition générale nous avait dès lors semblé possible.

Brièvement, nous allons résumer quelques expériences : Trois lapins pris dans une même portée, de poids peu différents, soumis à un même régime alimentaire et placés dans des conditions d'habitat identiques, ont été surveillés strictement pendant dix jours.

Un des trois nous servit de témoin. Aux deux autres, chaque jour, au moyen d'une sonde introduite dans l'estomac, nous faisions ingérer 1 cmc. d'extrait total de Teskrine dilué dans 9 cmc. d'eau bouillie (1 cmc. d'extrait = 6 gr. de Teskrine).

Chaque jour, nous avons pesé nos animaux et comparé leur poids.

Voici nos résultats :

Après avoir subi tous les trois une baisse de poids (en rapport sans aucun doute avec une nourriture déficiente), les animaux surveillés par nous-même reprirent leur équilibre et toute variation du témoin était semblablement ressentie par les deux autres.

Le témoin pesait, avant l'expérience, 1 kg. 950; le dixième jour, il pesait 2 kg. 160.

Les deux autres, soumis à la Teskrine, pesaient respectivement 2 kg. 050 et 1 kg. 650; leur poids, en fin d'expérience, était de 2 kg. 200 et 1 kg. 750.

Le témoin avait gagné 210 grammes.

Les deux autres, 150 et 100 grammes.

Le schéma graphique que nous joignons donne bien une idée de la progression identique des trois animaux. Chaque écart du témoin est symétriquement observé chez les deux autres. Les conclusions ici sont formelles : il n'y a point d'action, si minime soit-elle, exercée sur la nutrition générale. Malgré les doses énormes (pour un lapin de 1 kg. 700) de 6 gr. de Teskrine tous les jours, nulle influence d'ordre général n'est à noter.

L'explication de nos premières expériences est fort simple. Si nos animaux maigrissaient, c'était pour des raisons banales : séparés de leur milieu, isolés, surveillés, peut-être moins nourris, telles sont les causes certaines d'un amaigrissement parfaitement indépendant de l'absorption de Teskra.

CHAPITRE VII

ESSAIS TENTÉS SUR L'HOMME SAIN

Conditions d'expériences. — Précautions prises.

Progression des doses absorbées.

Résultats. — Interprétation (diurèse, poids, tension artérielle, phénomènes subjectifs).

Nous avons recherché sur nous-même l'influence que pouvait avoir l'absorption d'une assez grande quantité de Teskrine.

Nous avons d'emblée élevé la dose au-dessus du maximum préconisé; prudemment, chaque jour nous l'avons augmentée et en avons observé les conséquences.

Avant de nous soumettre à cette expérimentation, nous avions, pendant les quelques jours précédents, soigneusement noté le chiffre de notre tension artérielle, déterminé notre poids et notre quantité d'urine.

En moyenne, nous avons admis les chiffres d'équilibre suivants :

Tension artérielle : Mx, 16; Mn, 10.

Urines : 1,300.

Poids : 75 kg. 750.

Le premier jour, nous avons pris 200 gouttes de Teskrine.

Tension artérielle : Mx, 16; Mn, 10.

Urines : 1,200.

Poids : 75 kg. 300.

Le deuxième jour : 200 gouttes.

Tension artérielle : Mx, 16; Mn, 10.

Urines : 1,500.

Poids : 75 kg. 350.

Quelques phénomènes subjectifs : lourdeurs de tête le soir en nous couchant, légère insomnie, rêves.

Le troisième jour : 150 gouttes.

Tension artérielle : Mx, 17; Mn, 8 1/2.

Urines : 1,400.

Poids : 75 kg. 500.

Lourdeurs de tête, insomnie accentuée, sueurs pendant la nuit, cauchemars.

Le quatrième jour : un voyage nous oblige à suspendre l'expérience.

Le cinquième jour : 200 gouttes.

Tension artérielle : Mx, 16; Mn, 10.

Urines : 1,500.

Poids : 76 kg. 200.

* Aucun phénomène subjectif.

Le sixième jour : 250 gouttes.

Tension artérielle : Mx, 17; Mn, 9 1/2.

Urines : 1,600.

Poids : 76 kg.

Pas de céphalée; nuit bonne; sensation de sécheresse de la gorge.

Le septième jour : 250 gouttes, dont 150 en une fois.

Tension : Mx, 15 1/2; Mn, 9 1/2.

Urines : 1,400.

Poids : 76 kg.

Le huitième jour : 300 gouttes, dont 200 en une seule fois.

Tension : Mx, 15; Mn, 9 1/2.

Urines : 1,550.

Poids : 76 kg. 100.

Le neuvième jour : 400 gouttes prises en deux fois : 200 gouttes par doses.

Tension : Mx, 15 1/2; Mn, 9 1/2.

Urines : 1,500.

Poids : 76 kg. 200.

Le dixième jour : 600 gouttes, dont 400 en une seule fois.

La tension, aussitôt après l'absorption des 400 gouttes délayées dans un demi-verre d'eau, était de :

Mx, 15 1/2; Mn, 9 1/2.

Une demi-heure après elle était de :

Mx, 15 1/2; Mn, 10.

La diurèse fut légèrement augmentée et atteignit 1,650.

Pendant ces dix jours, nous nous sommes soumis à un régime aussi régulier qu'il nous fut possible de le faire. Nous avons évité tout ce qui aurait été susceptible d'intervenir, soit dans la diurèse, soit dans la tension; notre régime alimentaire fut surveillé, nos heures de repos furent invariables et notre sommeil d'égale durée.

Notre tension fut prise avec l'appareil de Pachon toujours à la même heure, loin des repas, sans aucun exercice préalable.

Nous avons pris nos gouttes dans de l'eau ou du café très léger, trois fois par jour (dans la matinée, dans l'après-midi et en nous couchant). De cette expérience banale, nous retirons un enseignement pratique utile; la dose de 600 gouttes, représentant 12 gr. 7 de Teskrine, n'a déterminé aucun accident, si léger soit-il. C'est là, croyons-nous, une preuve clinique de la tolérance du produit. Sans doute, nous avons signalé dès les premiers jours quelques phénomènes subjectifs; ils nous ont paru nettement liés à l'absorption de Teskrine, mais ils disparurent rapidement; pour expliquer qu'ils ne se sont point reproduits avec les fortes doses, nous ne parlerons point d'accoutumance en

si peu de temps, mais nous serions tenté de croire que notre observation fut tout naturellement plus stricte les premiers jours, peut-être même exagérée. Cependant, nous pouvons de même affirmer que l'élimination du produit se fait normalement et l'accumulation ne semble pas à craindre. En dix jours, nous avons absorbé 55 grammes environ de Teskrine.

Quant à la diurèse, elle semble s'être maintenue à un taux supérieur à la normale; mais les expériences précédentes (étude de la sécrétion urinaire) ne furent point assez concluantes pour que, de cette expérimentation clinique restreinte, nous puissions tirer des conclusions; il semble cependant que, dans de nombreux cas cliniques (Obs. VI et XXIV), la quantité d'urine fut augmentée.

L'action sur la nutrition générale est bien nulle, nous l'avons déjà signalé.

Reste l'action sur la pression artérielle; elle est peu accentuée, en tous cas, difficile à interpréter d'une façon générale: la Mx (à part cette brusque augmentation du troisième jour), aurait tendance à baisser; il en serait de même pour la Mn.

Nous ne reviendrons point sur le mécanisme physiologique de l'action de la Teskra; nos résultats semblent ici nettement contradictoires, et la clinique dément la physiologie. Nous nous souvenons d'un article récent du docteur Girou, paru dans les *Annales des laboratoires Clin* (juillet-août 1922), où il est question de l'adrénaline hypotensive. Deux auteurs américains concluent que l'adrénaline n'augmente pas toujours la tension sanguine, mais à petites doses peut, au contraire, la diminuer.

Il y a, certainement, une question de doses ici aussi; en

thérapeutique les doses sont infimes par rapport à celles employées en expérimentation physiologique. Il reste encore, pour expliquer cette baisse de tension, cette loi physiologique du balancement circulatoire : à la vaso-contriction s'opposerait, en un point quelconque de l'organisme, une vaso-dilatation dont l'action rétablirait l'équilibre de la tension, pouvant même la dépasser et renverser les résultats, ou bien, tout simplement, la phase hypertensive est-elle plus tardive et a-t-elle passé inaperçue de nous?

DEUXIÈME PARTIE

Étude clinique

Tout au commencement de notre travail, nous disions : « Le champ des déductions reste largement ouvert... ». Nous ne croyons pas avoir exagéré; de nos conclusions physiologiques se *dégage*, en effet, toute une série d'indications qui étend à l'infini le domaine thérapeutique de la Teskra. Nous retrouvons pour elle toutes les indications de l'Ergot.

Cette tâche nous a paru non seulement excessive, mais surtout dangereuse; la logique n'est pas toujours synonyme de vérité, et il nous paraît plus sage de ne point paraître vouloir faire rentrer dans le cadre d'un médicament si jeune la plus grande partie de la thérapeutique vasculaire et faire de lui le prototype de la thérapeutique hémostatique et décongestive.

C'est donc volontairement que nous avons borné le champ de nos observations aux affections du petit bassin; il ne nous appartient pas de vouloir, en si peu de temps, contrôler des indications plus générales et si étendues, nous nous sommes contenté de les souligner, laissant à l'initiative particulière de tous les médecins le soin de les appliquer au fur et à mesure qu'elles se présenteront.

Notre expérimentation clinique s'est basée sur ces trois propriétés du médicament contrôlées par la physiologie et l'anatomo-pathologie :

*La Teskra agit sur la fibre musculaire lisse;
C'est un tonique et un vaso-constricteur;
Son action élective est surtout marquée au niveau du petit bassin.*

Pour tous nos essais thérapeutiques, nous avons employé une macération hydro-alcoolique au 1/5^e de la plante partiellement déphytostérinée, préparée par Rodillon et dénommée *Teskrine*.

Les états congestifs du petit bassin se traduisent au dehors par un ensemble de symptômes soit objectifs, soit subjectifs, qui peuvent varier suivant la constitution de l'individu et la cause qui leur a donné naissance.

Les premiers sont représentés par les hémorroïdes, les métrorrhagies; les seconds englobent tous les états douloureux ressentis par le malade: épreintes douloureuses, ténésme, dysménorrhée, etc.

Dans les varices, le varicocèle, dont le facteur primordial est l'atonie veineuse, notre traitement trouve ici ses plus précises indications.

Varices

Les varices sont dues à la dilatation permanente des veines, s'accompagnant ultérieurement de lésions anatomiques des parois. Suivant leur siège, ces dilatations veineuses prennent différents noms:

Varices du cordon: varicocèle;

Varices des veines hémorroïdales: hémorroïdes;
le nom propre des varices étant généralement réservé, par un usage courant, pour désigner les dilatations des veines des membres inférieurs.

Pathogénie des principaux symptômes :

La distension veineuse, symptôme objectif primordial, est la cause même de tous les autres symptômes; elle explique :

1^o *La douleur*, car comme le dit Vaquez, cette douleur (phlébalgie) est due aux troubles circulatoires; le sang circule difficilement et entretient dans un état de déficience, les différents tissus qu'il irrigue : l'effort, la marche, la station debout prolongée, autant de causes réclamant trop pour le peu que rend le débit circulatoire, d'où les troubles douloureux.

Quénu, lui aussi, a montré que la sciatalgie des variqueux était due à la dilatation des veines interstitielles dans le tronc même du sciatique. (Congrès français de Chirurgie, 1892.)

2^o *Les troubles trophiques* (œdème, plaies variqueuses, troubles vaso-moteurs). C'est toujours le défaut de circulation, la stase, l'obstacle à la circulation de retour, la dénutrition lente, mais continue, de tous les territoires irrigués.

Quisermane, dans une communication qu'il fit à la Société de Médecine de Paris, le 10 mars 1922, parlant du symptôme (varices internes), admet surtout une lésion des *vasa-vasorum* et des nerfs vaso-moteurs; c'est, pour lui aussi, la cause des douleurs et des troubles trophiques. Il semble, dit-il, que, sous l'influence de ces lésions veineuses, il y ait un ralentissement considérable de la circulation et ainsi une diminution marquée de la viabilité des divers tissus.

Il résulte donc que tout médicament agissant sur la distension veineuse, et la modifiant favorablement, perd

son caractère de médication symptomatique et peut revendiquer celui de médication quasi spécifique, puisqu'il supprime le symptôme primordial, cause de tout le cortège symptomatique associé.

Une seule exception à faire, une condition essentielle de la réussite d'un traitement agissant sur cette distension veineuse, est de le commencer avant que cette distension se double de lésions histologiques avancées; nous disons avancées, car bien que les différents histologistes (Briquet, Cornil, Epstein) ne soient pas d'un accord parfait sur ces lésions elles-mêmes, il semble admis qu'il y a d'abord distension simple, puis distension doublée d'un épaississement notable de la tunique moyenne (musculaire et conjonctive). Enfin, l'hyperplasie conjonctive étouffe l'hyperplasie musculaire, les vasa-vasorum sont dilatés, la couche conjonctive interposée entre les deux tuniques externe et interne, et remplaçant la tunique moyenne, prend l'aspect d'un tissu caverneux aréolaire. La lésion est alors constituée, la phlébite chronique s'installe.

Il est donc encore possible, par une thérapeutique appropriée, d'obtenir une guérison au stade des lésions histologiques à leur début, celles-ci étant constituées par une hyperplasie des fibres musculaires lisses, ni dissociées, ni segmentées, ayant gardé, comme le dit Quisermé, « sans doute un peu diminuée, mais suffisante, leur propriété de contractilité ». Tout excitant moteur de ces fibres pourra provoquer le résultat demandé, alors qu'à la période avancée, quand au tissu musculaire s'est substitué le tissu conjonctif, on conçoit que celui-ci, lâche, se laisse distendre, mais que nulle médication ne saurait lui rendre une tonicité qui est l'apanage du seul tissu musculaire.

Chez le vieillard :

Ce que nous avons observé dans le service de notre maître, M. le professeur agrégé Richon, doit trouver sa place ici; ce que nous avait appris l'anatomo-pathologie se trouve confirmé par la clinique.

Nous avons été tenté d'appliquer, chez ces vieillards porteurs de cordons veineux indurés, notre médication; ce que nous avons dit de l'anatomie pathologique des lésions ne nous faisait point augurer grand succès. Nos résultats furent nuls. Qu'il s'agisse de phlébite variqueuse chronique et de tous les troubles associés (impotence, douleur, œdème, plaies variqueuses), qu'il s'agisse de ce que Souques a appelé la phlébosclérose sténosante, toujours les résultats sont d'une désespérante inefficacité.

La raison en est simple : dans les deux cas, la couche musculaire moyenne est disparue; elle est remplacée par l'élément conjonctif; nulle médication ne saurait lui redonner la contractilité.

Ces quelques notions nous expliquent pourquoi, dans le traitement des varices jeunes, il est rationnel d'appliquer notre médication, éliminant naturellement les cas de distensions veineuses symptomatiques (compression, grossesse, maladie du foie et du cœur), où le bon sens suffit pour nous guider dans notre thérapeutique; mais, même dans les cas (et récemment encore on les a prétendu nombreux) où le syndrome variqueux n'est que le reflet d'une insuffisance glandulaire, il n'est pas inutile d'adjoindre au traitement opothérapique un traitement purement veineux.

Nous allons donc demander à l'expérimentation clinique de corroborer nos idées théoriques; les quelques observations de varices, plaies variqueuses, varicocèle, hémorroïdes qui vont suivre ont été recueillies avec la plus stricte impartialité.

OBSERVATION I (Service de M. le professeur Michel)

M^{me} Sch..., 40 ans. — Grosses varices remontant de la partie interne des cuisses; subit une opération en janvier 1922: on lui extirpe la saphène interne du côté gauche. Il subsiste les gros paquets variqueux à la jambe droite, un gros œdème, de l'importance fonctionnelle, de la douleur.

On prescrit la Teskrine trois fois 30 gouttes pendant cinq jours, puis trois fois 40 gouttes les huit jours suivants.

A ce moment, l'œdème a presque totalement disparu, l'impotence et la douleur n'existent plus. La malade plie, remue (plus qu'elle ne le devrait même) cette jambe dont elle se plaignait tant quinze jours auparavant.

La distension veineuse persiste encore, mais moins accusée.

OBSERVATION II (Docteur F..., à S..., Thèse de Rodillon)

M^{me} L..., 35 ans. — Varices volumineuses et œdème intense des jambes; la malade souffre également d'hémorroïdes procidentes très douloureuses. La Teskrine est donnée à la dose de trois fois 25 gouttes par jour. Huit jours après, la malade ne souffre plus de ses hémorroïdes et semble ravie surtout de la disparition de son œdème et de la forte diminution des varices, ce qui lui permet le port de bottines fines qu'elle n'avait pu mettre depuis longtemps.

Le traitement est continué huit jours par mois et la malade, revue trois mois après, n'a pas eu de nouvelle poussée, son bien-être persiste.

OBSERVATION III (M. le docteur Benech)

X..., 40 ans, menuisier. — Présente des varices depuis quinze ans. Œdème des membres inférieurs, gros paquets variqueux aux deux jambes remontant jusqu'aux cuisses, douleur à la marche.

A la jambe droite, présente un eczéma variqueux et un ulcère de même nature.

Le soir, l'œdème est très considérable, surtout quand le malade a marché.

120 gouttes de Teskrine par jour, pendant sept jours, amènent la cicatrisation complète de l'ulcère. La marche est nettement facilitée, l'œdème est presque nul, même le soir.

On abaisse la dose à 90 gouttes par jour et le malade, revu quelque temps après, n'a pas vu se rouvrir son ulcère et constate que l'amélioration est durable.

OBSERVATION IV (M. le docteur Benech)

M^{me} X..., 39 ans, sans profession.

Antécédents héréditaires : 0.

Antécédents personnels : éthylisme.

Foie petit, migraines fréquentes, indigestions faciles, constipé chronique, crises de coliques hépatiques.

Varices des membres inférieurs, surtout bouquets de varicosités dermiques, œdème assez marqué que n'influencent nullement le régime déchloruré, ni la réduction des liquides; l'épreuve des chlorures reste négative, d'ailleurs.

On ordonne la Teskrine, à la dose de 100 gouttes par jour.

En trois semaines, disparition des œdèmes; les varicosités s'atténuent; en outre, la malade qui, à chaque contusion, si légère fût-elle, présentait immédiatement après des lésions ecchymotiques, s'aperçoit qu'elles ne se produisent plus.

On abaisse la dose à 90 gouttes par jour; l'état de la malade reste satisfaisant, les progrès se maintiennent, les migraines

l'état nauséeux, les douleurs dans la région hépatique sont calmées, affirme la malade.

A six semaines, on suspend le traitement.

Il est à noter que, pendant le temps qu'a duré le traitement, les règles de la malade, ordinairement très abondantes, se sont réduites, le sang était très visqueux, épais, noir.

OBSERVATION V (Personnelle)

M. X..., 42 ans, ouvrier d'usine. — Se présente à la consultation pour douleurs dans les jambes, surtout dans les mollets; œdème molléolaire très accusé le soir, quand il rentre de son travail. Ce qui inquiète le malade, ce sont deux traînées eczémateuses très prurigineuses situées sur chaque cuisse à sa partie posérieure, et absolument symétriques. Le malade se gratte; la lésion ressemble à un eczéma sec squameux.

On donne la Teskrine à la dose de trois fois 30 gouttes pendant six jours.

A ce moment, le malade se représente; il est satisfait du traitement; presque pas enflées le soir, ses jambes ne le font plus souffrir. Il supporte facilement son travail, qui l'oblige à de longues stations debout; mais, fait intéressant, les deux traînées eczémateuses, sur lesquelles nous n'avions appliqué qu'une pommade camphrée anodine, sont nettement améliorées.

Dix jours après, le malade continue encore son traitement; l'œdème molléolaire est à peine sensible, les douleurs sont nulles; quant aux lésions eczémateuses, on n'en voit plus que la cicatrice violacée.

Plusieurs médecins et nous-même avons essayé la Teskra dans le traitement des phlébites; plusieurs en furent satisfaits, quelques-uns n'observèrent aucune amélioration. Le tout est de donner la drogue en temps voulu. Ce n'est pas la phlébite elle-même qui est justiciable du traitement, l'étiologie, la pathogénie même de l'affection nous

en font facilement comprendre l'insuccès; mais ce sont les suites de phlébite et, comme le dit Hennequin dans un article des *Archives générales de Médecine*: « La période « aiguë est passée, terminée depuis longtemps; l'inflam- « mation est éteinte, les principaux symptômes : douleurs, « œdème, impotence ne disparaissent pas avec le processus « inflammatoire qui les a engendrés; ce processus éteint, « ils subsistent chez tous les malades plus ou moins accen- « tués, plus ou moins durables, c'est ce qu'on appelle les « suites de phlébite ».

Cette persistance des symptômes est due, pour la majeure partie, au défaut de circulation veineuse, par suite de l'épaississement, de l'induration et du manque d'élasticité des parois veineuses plus ou moins altérées par la phlébite. Bref, c'est l'atonie veineuse qui est la cause de tout; la médication tonique vaso-constrictive est dès lors nettement indiquée.

OBSERVATION VI (Service de M. le professeur Etienne)

M^{me} G..., 52 ans. — Après une bronchite, se lève et, quelques jours après, ressent une douleur dans la jambe droite; une phlébite s'installe le 20 mars.

Le 1^{er} avril : œdème, douleur, impotence, T₀. 38°5; on prescrit la Teskrine trois fois 30 gouttes.

Le 3 avril, aucune amélioration : la T₀. est à 36°5; on prescrit trois fois 40 gouttes par jour. Urines : 800 cmc.

Le 5 avril : diminution de la douleur, état stationnaire de la jambe; la diurèse augmente.

Le 6 avril : la douleur est insignifiante, l'œdème semble diminué, les urines se maintiennent à 1,200 cmc.

Le 8 avril : on transporte la malade dans un autre service; on lui recommande de continuer le traitement, c'est-à-dire à prendre 40 gouttes trois fois par jour.

Quinze jours après : la malade nous affirme qu'elle est beaucoup mieux, sa jambe est à peine plus grosse que l'autre; il n'existe plus de douleur.

OBSERVATION VII (Service de M. le professeur Michel)

M^{me} W..., 58 ans. — Quinze jours après une intervention chirurgicale : phlébite atténuée du membre inférieur droit, douleur, impotence, 38°2, peu d'œdème. La malade est mise au repos, jambe immobilisée, enveloppements chauds.

Quatre jours après, la T₀ est tombée. On prescrit trois fois 30 gouttes de Teskrine.

Dès le deuxième jour après l'administration du médicament, la malade nous assure avoir mieux reposé la nuit.

On augmente la dose : 40 gouttes trois fois par jour.

Sept jours après, l'œdème a disparu, la douleur spontanée n'existe plus; il persiste toutefois un point douloureux à la face postérieure du mollet, où la palpation dénote un peu de périphlébite.

Le huitième jour, la malade essaie de faire quelques pas. On surveille attentivement la température; aucune élévation réactionnelle.

Le douzième jour, la malade réclame la sortie; elle lui est accordée.

Trois semaines après, la malade nous donnait de ses nouvelles. Il persiste encore quelques douleurs dans la jambe; il n'y a pas d'œdème; ces douleurs nous sont rendues très explicables, car si la malade suit encore le traitement d'entretien (30 gouttes par jour), elle a repris, malgré nos conseils, son travail dans son magasin, ce qui l'oblige à des stations debout prolongées.

OBSERVATION VIII (M. le docteur Benech)

M^{me} X..., 28 ans, sans profession. — Phlébite para-éberthienne à début brusque, jambe droite; puis, quinze jours après, phlébite de la jambe gauche.

Evolution fébrile (la température est de 37°5 le matin; elle atteint 39° le soir) qui dure un mois et demi.

La température à cette époque redevient normale, l'état général se rétablit quelque peu; mais il persiste toujours, au niveau des membres inférieurs, un œdème dur, douloureux, forçant la malade à garder le lit.

Le 20 janvier 1921, on ordonne la Teskrine à la dose de trois fois 40 gouttes par jour, pendant dix jours.

Le 1^{er} février, la malade peut se lever; elle fait quelques pas; mais l'œdème qui, au repos, était presque totalement disparu, reparait de nouveau; le traitement est continué, la malade se lève, l'amélioration se fait alors chaque jour mieux sentir, et la malade peut quitter le service le 15 février.

M. le docteur Benech ajoute: « On a nettement l'impression d'une action très favorable de la Teskrine, car un homme du service a, vers la même époque, présenté lui aussi un phlébite, non soumis au traitement par la Teskrine, et soigné par les médications habituelles; il fit un séjour de cinq mois à l'hôpital et ne sortit qu'imparfaitement guéri. »

Plaies variqueuses

Nous ne reviendrons point sur la pathogénie de cette affection; nous avons vu, au début de ce chapitre, que l'insuffisance de circulation veineuse devait être considérée comme le facteur essentiel de l'entretien de ces plaies. Il était donc logique d'y appliquer notre médication et d'espérer ainsi des améliorations, en aidant à cette circulation déficiente, favorisant la circulation de retour et rétablissant, par une irrigation suffisante, l'apport nutritif nécessaire à la vitalité des tissus.

OBSERVATION IX (Service de M. le professeur Richon)

M. F..., 56 ans. — Plaie variqueuse rétro-malléolaire de la

jambe gauche. Grosses varices, œdème considérable de la jambe, peau luisante, chaude, tendue. Pas de température.

On met le malade au repos complet, jambe étendue. On applique localement des pansements humides avec la Teskrine. En trois jours, l'œdème et la tension ont quelque peu diminué. On prescrit alors la Teskrine par la bouche trois fois 40 gouttes par jour, et on continue cependant les applications locales.

L'œdème diminue rapidement; le malade souffre moins; peu à peu la peau reprend ses caractères normaux, la plaie se cicatrise, se recouvre d'une croûte épaisse.

Au bout de dix jours, la croûte se détache et nous montre par dessous la complète cicatrisation de l'ulcère.

OBSERVATION X

(Service de M. le professeur Spillmann, Hôpital Maringer)

Mme M..., 42 ans. — En 1914, phlébite de la jambe droite.

En 1915, apparition sur cette même jambe d'un ulcère variqueux qui, malgré le repos et le grand nombre de pommades employées, ne se cicatrise pas.

En 1917, elle entre à Maringer et, après un traitement de deux mois, la plaie se cicatrise... pour se rouvrir quelques jours après.

En 1919, la malade rentre de nouveau à Maringer; elle y subit encore un traitement, mais elle réclame sa sortie, n'étant pas guérie.

En 1921, la plaie *ne s'est jamais cicatrisée*, et la malade revient se faire soigner à nouveau (air chaud, vin aromatique, eau d'Alibour; cautérisation au nitrate d'argent; poudre d'airol, etc.). Malgré ces traitements, peu d'amélioration.

Le 15 mai 1922, la plaie a les dimensions suivantes: 10 cmc. de hauteur, 8 cmc. de largeur, bords violacés, épaissis, saillants; le fond de l'ulcération est bourgeonnant, recouvert de pus.

On prescrit la Teskrine:

Localement, applications de compresses humides avec une solution à 15 gr. pour 200.

Par la bouche : 120 gouttes par jour en trois fois.

Le 30 mai, la malade ne ressent plus les fourmillements, les crampes dont elle se plaignait auparavant; la plaie semble avoir meilleur aspect, mais la cicatrisation n'a fait aucun progrès.

On supprime les applications locales durant le mois de juin; on les remplace par l'eau d'Alibour et la poudre d'airol. On continue régulièrement les 120 gouttes par la bouche.

Au début de juillet, la cicatrisation avait gagné, tout autour de la plaie, une couronne d'au moins 1 cm. 5.

Depuis ce moment, la cicatrisation a sans cesse et progressivement empiété sur l'ulcère.

Au mois de septembre, les résultats sont frappants : la malade, qui n'a pas cessé de s'occuper dans l'hôpital, ne cache pas sa satisfaction. La cicatrisation a gagné bien plus de la moitié de l'ulcère.

Fin octobre, l'ulcère est réduit à la grosseur d'une pièce de 2 francs.

OBSERVATION XI (Service de M. le professeur Spillmann)

M^{me} G..., 56 ans, sans profession. — Plaie variqueuse de la grosseur d'une pièce de 2 francs, très douloureuse, empêchant la malade de dormir la nuit.

On institue de suite le traitement à la Teskrine : 120 gouttes par jour.

Localement, on fait des pansements à l'eau d'Alibour.

En un mois, guérison complète et totale de l'ulcère.

Disparition des crampes douloureuses : l'œdème péri-malléolaire est nul.

Il nous faut noter que, deux fois dans le cours du traitement, la malade a présenté des troubles gastriques (nausées, vomissements, T. 38°5, abattement) nécessitant un arrêt de traitement et semblant se calmer dès sa suspension.

OBSERVATION XII (Service de M. le professeur Spillmann)

M. D..., 57 ans (forgeron). — Plaie variqueuse du tiers inférieur

jambe droite face antéro-interne; soigné à Maringer, en 1921, de juillet à décembre; on arrive à la cicatrisation.

En avril 1922: œdème de la jambe, ulcération au même niveau que la précédente; cette ulcération grandit rapidement et présente les dimensions suivantes: 10 cm. sur 6 cm.

Le malade entre à Maringer au début de mai 1922. On le soigne à l'air chaud, puis au nitrate d'argent. Les progrès sont à peine sensibles.

Le 15 mai, on applique le traitement de la Teskrine par la bouche et en applications locales. L'amélioration est sensible de jour en jour.

Le 30 mai 1922, alors que les crampes dont se plaignait le malade ont complètement disparu, l'ulcération a régressé presque entièrement; il ne persiste plus qu'une petite surface suintante large de 1 centimètre à peine et longue de 3 centimètres.

Le 15 juin 1922, cicatrisation complète.

Il est à noter que, durant le traitement à la Teskrine, le malade a continué à vaquer à ses occupations, employé qu'il était dans les jardins de l'hôpital.

OBSERVATION XIII (Personnelle, résumée)

X..., garçon de culture, 35 ans. — Plaie variqueuse de la grosseur d'une pièce de 2 francs, face antéro-interne jambe gauche, œdème, grosses varices remontant jusqu'à la cuisse. Le malade se soignait lui-même avec des applications d'eau bouillie.

Teskrine, 120 gouttes par jour. Pansements au vin aromatique. Revu dix jours après, le malade, qui n'a pas cessé son travail dans les champs, se montre très satisfait du traitement. Il affirme que ses douleurs ont disparu, sauf le soir, après son travail; la jambe est moins œdématiée; mais l'ulcère n'a pas régressé, bien qu'ayant meilleur aspect.

La Teskrine est continuée encore dix jours. A ce moment, la cicatrisation a gagné près de la moitié. Malade non revu.

OBSERVATION XIV (Service de M. le professeur Spillmann)

M. M..., marinier. — Plaie au niveau de la région malléolaire externe de la jambe gauche. En raison des antécédents spécifiques du malade, on institue le traitement arsénical (néo-salvarsan). Malgré ce traitement spécifique, on ne constate aucune amélioration; on continue malgré cela la série.

Aussitôt après, on prescrit la Teskriné, mais par la bouche seulement; localement, on soigne la plaie à l'air chaud.

Quinze jours après, la moitié de l'ulcère est cicatrisée.

On essaye, à ce moment, une application d'ulcérine qui ne réussit pas et, quand on reprend la Teskrine, les progrès sont nuls.

OBSERVATION XV (Service de M. le professeur Spillmann)

M. H..., 63 ans, terrassier. — Varices très développées aux deux jambes: plaies variqueuses, qui nécessiterent plusieurs fois des séjours prolongés dans les hôpitaux.

En novembre 1921, à la suite d'un traumatisme, plaie de la face antéro-interne de la jambe gauche, celle-ci s'agrandit et présente, en janvier 1922, des dimensions telles que le malade est admis à l'hôpital.

On traite l'ulcère à l'ulcérine: pas de résultats.

La jambe est très œdématiée, douloureuse; le malade est mis au lit; disparition des œdèmes, mais aucune amélioration dans la cicatrisation de l'ulcère, qui reste très douloureux.

On ordonne alors la Teskrine par la bouche, 120 gouttes en trois fois. L'effet fut très sensible dès le début. En quelques jours, on gagnait 1 centimètre de cicatrisation; les douleurs s'apaisèrent et le malade se déclarait très satisfait du traitement.

Celui-ci ne put malheureusement être continué, par suite du manque de produit.

OBSERVATION XVI (M. le docteur Benech)

M. X..., 50 ans. — Présente des varices aux deux membres inférieurs; elles sont, en outre, volumineuses, très douloureuses.

Depuis six ans, ulcère variqueux de la jambe droite qui n'a jamais pu être définitivement cicatrisé.

Il y a deux ans, a été opéré sans résultat bien appréciable (résection des deux saphènes).

On institue le traitement à la Teskrine : trois fois 40 gouttes par jour, pendant six jours. Le malade, durant ce traitement, reste étendu. Localement, on appliquait des compresses de sérum physiologique.

Le malade reprend alors ses occupations. Les douleurs sont bien moins accentuées; l'ulcère est presque totalement cicatrisé.

Le traitement est continué deux mois; revu à ce moment, l'ulcère ne s'est pas réagrandi, mais il n'est pas complètement cicatrisé; les douleurs sont nulles. Le malade se dit très amélioré.

Hémorroïdes

Nous ne sommes pas le seul à avoir employé la Teskrine dans cette affection; nous lisons, dans la *Presse médicale* du 2 mars 1921, un article de Bensaude sur le traitement des hémorroïdes :

« Nous essayons nous-même, dit-il, une substance récemment étudiée dans une thèse de la Faculté de Pharmacie de Nancy, et qui paraît être plus active que les préparations classiques... Sur les hémorroïdes, les varices, les varicocèles, elle produirait des effets plus sérieux que ceux attribuables aux médications classiques; elle agirait surtout rapidement sur la douleur et sur le gonflement des hémorroïdes. La contraction répétée et prolongée des muscles lisses des parois veineuses amènerait, peu à peu,

« la réduction des dilatations, à moins que les parois ne
« soient trop sclérosées, infiltrées ou anciennement indu-
« rées. »

Tel est l'article de Bensaude, et il affirme que l'expérimentation clinique lui a donné des résultats satisfaisants.

Nous lisons, d'autre part, dans le livre de Pron : *Maladies de l'intestin*, toujours au sujet des hémorroïdes : « Les Arabes et les Berbères emploient depuis un temps immémorial la Teskra. Rodillon vient de consacrer à cette plante un travail remarquable, d'où il résulte que les principes qu'elle renferme (tanin, échinosthérine) constituent un médicament de premier ordre, combinaison d'un corps non déterminé avec l'acide résino-teskrique, préparée par macération hydro-alcoolique au 1/5^e, à laquelle il a donné le nom de « Teskrine », que l'on ordonne à raison de 90 gouttes par jour, en trois fois, entre les repas. »

OBSERVATION XVII

Thèse de Rodillon (Observation de M. le docteur M..., à S...)

M^{me} R..., 39 ans. — Constipée habituellement, souffre d'hémorroïdes depuis plusieurs années. N'a jamais été complètement soulagée par les remèdes habituels (suppositoires, belladone, cocaïne, teinture de marrons d'Inde, etc.). A l'occasion d'une crise plus douloureuse, il lui est prescrit la Teskrine à la dose de 90 gouttes en trois fois, à renouveler tous les jours.

Dès le second jour, on constate une notable amélioration.

Au bout de cinq jours, les douleurs ont complètement disparu.

La malade, revue un mois après, n'a pas eu de nouvelle poussée hémorroïdaire.

OBSERVATION XVIII

Thèse de Rodillon (Observation de M. le docteur M..., à S...)

M^{me} F..., 45 ans. — Souffre d'hémorroïdes depuis vingt ans; mais, comme elle pratiquait des soins constants (laxatifs, pommades), les poussées fluxionnaires étaient espacées et n'ont jamais été très longues, ni très sérieuses. Les hémorroïdes se présentaient sous forme de paquet procident, non ulcéré, ni saignant.

A commencé, sur nos conseils, l'usage de la Teskrine il y a quelques mois. La dose fut de 30 gouttes trois fois par jour, pendant quatre jours. Aussitôt l'amélioration survint, les douleurs disparurent, les hémorroïdes se flétrirent. Cet état s'est maintenu depuis cette époque, grâce à une dose d'entretien qui est de 10 gouttes trois fois par jour, prises une semaine par mois.

La malade maintenant « n'a plus d'hémorroïdes », selon sa propre expression. Il est bon de noter que celle-ci ne signale aucun effet secondaire du médicament : pas de métrorrhagies, pas de diarrhée, pas de troubles circulatoires.

OBSERVATION XIX (Personnelle)

M. X..., 22 ans. — Souffre d'hémorroïdes internes, douloureuses, surtout à la défécation. Le malade a des crises passagères durant huit à dix jours; les selles sont alors enrobées de sang. Entre temps, le malade est tout à fait normal.

Au cours d'une crise, on prescrit la Teskrine : trois fois 40 gouttes. Le troisième jour, les selles ne présentent plus trace de sang. La défécation s'accomplit beaucoup plus facilement. Les jours suivants, la douleur a complètement disparu; mais, dès le cinquième jour, le malade se plaint de céphalée qu'il attribue aux gouttes prises le soir. De lui-même, il abaisse

la dose à trois fois 20 gouttes et continue encore le traitement pendant quatre jours; les selles étant normales, les douleurs nulles, le malade suspend son traitement.

Dix jours après, les phénomènes fluxionnaires réapparaissent.

OBSERVATION XX (Personnelle)

M. X..., 30 ans. — Souffre depuis plusieurs années d'hémorroïdes saignantes et fort douloureuses. Depuis six mois, les symptômes se sont intensifiés, et le malade a eu recours à tous les remèdes classiques sans en tirer grand profit. Beaucoup n'ont rien fait; quelques-uns ont amené une sédation passagère.

Le 16 juillet 1922, on prescrit la Teskrine à la dose de trois fois 40 gouttes dans la journée.

Le malade vient nous retrouver le 22. Il nous affirme «être débarrassé», selon son expression. Les douleurs ont cessé dès le deuxième jour, nous dit-il; puis, vers le quatrième jour, il n'a plus vu de sang dans ses selles, et actuellement toute douleur a disparu, même à la défécation. Le bourrelet hémorroïdaire s'est affaissé et n'est plus enflammé. On conseille au malade de continuer encore le traitement pendant dix jours, en prenant seulement trois fois 20 gouttes par jour.

OBSERVATION XXI (M. le docteur B...)

M^{me} X..., 27 ans. — Hémorroïdes procidentes externes, grosseur d'une amende, douloureuses à la marche et à la défécation, ne saignant pas.

Le 27 février, on prescrit trois fois 30 gouttes de Teskrine.

Dès le quatrième jour, disparition graduelle des douleurs; le bourrelet hémorroïdaire reste intact.

Le neuvième jour, disparition complète des douleurs, défécation facile, affaissement du bourrelet hémorroïdaire qui a regressé de moitié.

La malade, retenue par ses occupations, ne se représente plus. On lui avait donné le conseil de continuer encore le traitement.

OBSERVATION XXII (Service de M. le professeur Etienne)

M. D..., 45 ans. — Volumineux paquet hémorroïdaire entourant l'anus, saignant à chaque défécation, entraînant de la constipation et des douleurs extrêmement vives déprimant le malade.

Le 1^{er} avril, on prescrit des petits lavements avec une cuillerée à dessert de Teskrine pour 200 gr. d'eau.

Le lendemain, le malade va à la selle avec moins de difficulté.

Les jours suivants, on ordonne des applications locales de solution de Teskrine et l'absorption, par la bouche, de trois fois 30 gouttes par vingt-quatre heures.

Cinq jours après, le malade nous annonce qu'il ne souffre plus; ses selles sont à peine teintées de sang; le paquet hémorroïdaire s'est affaissé de moitié.

Le traitement est continué encore huit jours aux mêmes doses. Les selles sont redevenues normales, ne présentant plus de sang, le ténesme a disparu, le bourrelet hémorroïdaire est complètement flétri.

Le malade est très satisfait de son traitement.

Revu un mois après, il a eu une petite poussée congestive qui a duré deux jours, liée probablement à un état de constipation assez accentué.

OBSERVATION XXIII (Résumée, M. le docteur P..., à S...)

M^{me} B... — Crises hémorroïdaires successives et douloureuses. La malade prend deux fois 20 gouttes de Teskrine à l'intérieur et, quand les douleurs étaient trop fortes, elle se faisait des applications de coton imbibé de Teskrine, loco-dolenti. Chaque fois, elle a retiré de cette pratique un soulagement absolu et rapide. Les médications qu'elle avait prises

auparavant ne lui avaient jamais procuré un semblable soulagement.

Traitée pendant trois semaines. Un mois après l'arrêt du traitement, l'influence heureuse de la Teskrine semble persister, car la malade n'a pas eu de nouvelle poussée.

OBSERVATION XXIV *bis* (Résumée, M. le docteur A..., à S...)

M. L... — Grosses marisques, tendues, violacées, très douloureuses. Teskrine en applications locales répétées trois à quatre fois tous les soirs : résultat nul.

Teskrine, par la bouche, le soir avant le coucher; diminution des douleurs.

L'estomac du malade supporte difficilement le médicament; on suspend le traitement.

Varicocèle

Nous n'avons pu malheureusement expérimenter à notre gré l'action de la Teskra dans les varicocèles. Cette affection (comme nous le verrons aussi pour les prostatiques au début) n'est point de celles qu'on rencontre souvent dans nos services d'hôpitaux. Ce n'est que lorsque le malade se sent torturé par la souffrance ou inquiet des proportions volumineuses presque difformes de l'affection, qu'il se décide à consulter.

Ce sont là les deux sortes de varicocèles que l'on rencontre dans les cliniques : les douloureux et les volumineux.

Aux premiers, seuls, serait applicable notre médication.

Aux deuxièmes, elle ne saurait produire d'amélioration.

Les premiers sont (pourrait-on dire) des varicocèles médicaux.

Les deuxièmes ne relèvent que du traitement chirurgical.

Il est logique, en effet, de penser que la Teskra, en décongestionnant le petit bassin, en favorisant la circulation, amènerait la sédation des symptômes douloureux, tout comme elle la procure dans les varices et les hémorroïdes, et cette action est possible, car il est rare que, dans le varicocèle douloureux, les lésions histologiques des parois soient très avancées : le malade souffre, et cette souffrance l'oblige à consulter dès le début. Il n'est pas inutile de souligner l'intérêt de notre médication ; tous les chirurgiens, le professeur Legueu, dans ses cliniques, et notre maître, M. le professeur Michel, ont souvent insisté sur le danger de l'intervention chirurgicale dans les varicocèles douloureux, car elle aggrave souvent la situation du malade et peut nuire à celle du chirurgien, l'exemple célèbre de Delpech en est une triste preuve.

Il n'en est plus de même pour le varicocèle volumineux, affection bénigne et insignifiante pour le malade, puisqu'il n'en souffre pas. Il s'agit d'individus qui, depuis des années (douze ans l'un d'eux, six ans un autre), présentent des dilatations variqueuses du cordon ; jamais ils n'en ont ressenti de gêne et encore moins de douleur, ils n'y prêtent point attention, et ce n'est qu'à l'occasion d'une marche forcée, d'un travail plus pénible, qu'ils s'aperçoivent de la gêne apportée par cette affection. Il est dès lors trop tard : ces veines dilatées, ectasiées depuis si longtemps, ont perdu leur élasticité ; leur couche musculaire, si elle n'est point totalement disparue, ne saurait après si longtemps retrouver la contractilité nécessaire et le tonus suffisant pour aboutir au résultat cherché. C'est à cette

catégorie qu'est applicable l'intervention chirurgicale pour créer chez ces malades un suspensoir naturel.

Nous ne mentionnerons point nos observations : tous les cas de varicocèles non douloureux traités par la Teskra n'ont subi aucune amélioration.

Quant au varicocèle douloureux, seul intéressant pour nous, nous n'avons pu en joindre qu'un cas ; sur la demande du malade, on l'opérait deux jours après. Bensaude, dans son service, a pu traiter quelques cas ; il en signale les résultats satisfaisants. (*Presse médicale* du 2 mars 1921.)

Métrorrhagies

La pathogénie des métrorrhagies est encore entourée de bien des obscurités et, dans un syndrome hémorragique utérin, il est quelquefois bien malaisé de savoir et de préciser (exception faite des cas où l'hémorragie a été précédée d'un accouchement ou d'un avortement) la part qui revient à la métrite ou à toute autre affection de la zone génitale.

Mais, bien souvent, cette notion manque, l'examen doit être minutieux ; nombre d'affections utérines et para-utérines reconnaissent, dans leur syndrome, la présence d'hémorragie : cancer, fibrome, ovarite scléro-kystique, métrite hémorragique, congestion utérine, etc.

Le diagnostic étiologique doit toujours être recherché, à seule fin d'imposer une thérapeutique rationnelle et raisonnable.

Il est ainsi de toute évidence que les métrorrhagies des cancers utérins ne sauraient être heureusement influencées par la Teskra. Nous insistons sur ce point, car le diagnostic

de néoplasme ne s'impose pas toujours, et l'évolution lente de quelques formes latentes ne se traduisant au dehors que par quelques signes généraux, dont les plus importants sont la douleur et l'hémorragie, peuvent facilement égarer le diagnostic. On conçoit alors le danger de baser des statistiques sur de telles expérimentations; nous n'en voulons qu'un exemple : l'observation XXIV :

OBSERVATION XXIV (Service de M. le professeur Michel)

M^{me} N..., 58 ans. — Entre au service avec le diagnostic : fibromatose utérine, pertes hémorragiques. Tout de suite on institue le traitement à la Teskrine, la malade se refusant à toute intervention chirurgicale. On commence par des doses minimales : 15 gouttes, puis 20 gouttes trois fois par jour; la malade est une obèse, pléthorique, dont le diurèse s'effectue difficilement : 800 cmc. au maximum.

Huit jours après le début du traitement, on ne note aucune amélioration; les pertes continuent.

On augmente les doses et on prescrit trois fois 40 gouttes. Dès le lendemain, on note une diminution notable des hémorragies; de plus, la diurèse monte à 1,200 cc.

Le vingt et unième jour, reprise de l'hémorragie, abondante et durable. On donne alors trois fois 50 gouttes, puis trois fois 60 gouttes.

Devant la persistance des hémorrhagies, malgré la dose de 180 gouttes (supportées d'ailleurs par la malade sans aucun malaise). Le professeur Michel examine la malade et, rejetant le premier diagnostic de fibromatose, conclut à un néoplasme utérin. La malade refuse l'intervention et demande sa sortie.

Les indications sont-elles plus précises dans la fibromatose utérine, l'ovarite scléro-kystique? Nul doute ici; la pathogénie même des métrorrhagies, symptôme fréquent,

pour ne point dire constant de ces affections, nous paraît assez solidement établie pour que les déductions théoriques puissent fermement nous engager à des essais thérapeutiques que nous avons résumé dans les observations qui suivent.

Les recherches les plus récentes et les plus approfondies, sans méconnaître le rôle important que peut avoir la sécrétion ovarienne dans ces hémorragies, en rapportent cependant la cause prépondérante aux troubles circulatoires eux-mêmes.

Un utérus fibromateux est un utérus moins contractile; par l'atonie de ses fibres musculaires, il devient incapable de réaliser l'oblitération des vaisseaux béants au sein de son parenchyme. Les ligatures vivantes de Pinard sont déficientes, les hémorragies relèvent du même mécanisme que celles de la délivrance dans le cas d'inertie utérine. L'absence de contractilité dans un cas, sa disparition dans l'autre, étouffée par la sclérose.

OBSERVATION XXV (M. le docteur Voirin)

M^{me} S. M..., 32 ans. — Sans antécédents génitaux. Les règles deviennent très abondantes dès les premiers mois de l'année 1921.

Au mois de juin 1921, apparition de métrorrhagies abondantes nécessitant le repos au lit : on fait alors usage des hémostatiques usuels, mais sans résultat.

Examen : utérus volumineux, dur; le toucher bi-manuel ne révèle aucun fibrome.

On ordonne la Teskrine : 80 gouttes ne produisent aucun résultat les premiers jours; à la fin de la première semaine, l'écoulement diminue, puis se tarit.

Le médicament est repris le mois suivant, six jours avant le

moment présumé des règles. Cette fois, la malade n'est plus obligée de s'aliter; elle n'interrompt même pas son travail. Les règles restent encore assez abondantes, mais non douloureuses.

Revue en 1922, l'amélioration s'est maintenue.

OBSERVATION XXVI (M. le docteur Voirin)

M^{me} D..., 43 ans. — Un seul enfant.

Règles habituellement longues et douloureuses, au point que la malade affirme n'être « tranquille » que dix jours par mois. Cet état s'accroît dans les premiers mois de 1922; la malade s'anémie, elle est sans forces.

A l'examen: utérus fibromateux du volume d'une tête de fœtus; par le toucher, on délimite une grosse masse dure dans le Douglas.

L'intervention chirurgicale est alors proposée à la malade, qui la repousse.

Ergotine, chlorure de calcium n'amènent aucune sédation.

On ordonne la Teskrine, à la dose de 100 gouttes pro-die; le résultat n'est pas favorable au début, ce n'est qu'à l'occasion des règles suivantes que la malade s'aperçoit de l'amélioration.

Revue trois mois après, la malade, qui a continué son traitement, affirme être soulagée, ses règles durent à peine dix jours. Elle est levée et peut s'occuper de son ménage.

OBSERVATION XXVII (M. le docteur Voirin)

M^{me} B..., 38 ans. — Pas de grossesse; règles habituellement abondantes.

Depuis un an, règles excessivement douloureuses, très abondantes. Pertes blanches entre les époques.

L'utérus est gros, scléreux.

La malade est affaiblie par ses pertes hémorragiques et garde le lit pendant une semaine, au moment des règles.

Le traitement à la Teskrine est institué. On adopte la dose de 80 gouttes par jour, à prendre quelques jours avant le moment présumé des époques.

Le résultat ne fut pas aussi net que pour les précédentes. Sans doute, les douleurs se calmèrent rapidement, la malade eut conscience d'être améliorée, mais la durée des hémorragies ne fut pas sensiblement diminuée.

OBSERVATION XXVIII (Personnelle)

M^{me} X..., 28 ans. — Mariée, pas d'enfants. Règles excessivement douloureuses depuis deux ans et devenues de plus en plus abondantes. A l'examen, on ne trouve rien de particulier. L'utérus semble un peu volumineux; la palpation est très difficile, la malade étant très grosse. Au toucher, col assez dur, un peu gros; la palpation bi-manuelle fait mieux sentir le gros utérus.

Aux règles de juin 1922, l'hémorragie est telle que la malade se croit perdue. On prescrit les hémostatiques habituels et entre autres l'hydrastine. L'effet fut assez sensible; mais, le lendemain, la ménorrhagie reprit de plus belle. L'action de l'hydrastis associée au viburnum put calmer la douleur, mais fut à peine appréciable vis-à-vis de l'hémorragie. On prescrit alors la Teskrine trois fois 40 gouttes par jour. L'effet fut des plus satisfaisants: en quelques jours, les pertes sanguines s'atténuèrent, puis cessèrent. Nous savons que cette femme fait usage de Teskrine à chacune de ses époques, et en retire le plus grand bien.

Nous ne citons point toutes nos observations; mais il nous faut cependant insister sur ce point que, dans bien des cas, la douleur fut grandement améliorée, alors que les pertes hémorragiques ne subirent aucune variation. Dans toutes ces observations, la dose de 100 gouttes n'avait jamais été dépassée. Nous verrons plus loin qu'elle nous a semblé insuffisante.

Dans les « *métrites* », la Teskra peut trouver son application; mais défions-nous de l'appellation trop facile et souvent dangereuse par l'abus qu'on en a fait : nous voulons parler des *métrites hémorragiques*. Forgue et Massabuau les ont parfaitement classées.

Si, dans une première catégorie (*métrites hémorragiques* de la ménopause et de la puberté), la pathogénie est encore obscure, mise par les uns sur le compte des lésions utérines : hypertrophie scléreuse et glandulaire, hyperplasie conjonctive étouffant la réaction musculaire, lésions de péri-phlébite et de péri-artérite (Quénu 1893, Pozzi 1899, Siredey 1902, Pichevin 1904). D'autres, se basant sur l'irrégularité et la variabilité des lésions histologiques, refusent de conclure à la lésion utérine comme cause des métrorrhagies; ils la recherchent dans un trouble de la fonction ovarienne qui préside, il est vrai, à la régularité des fonctions menstruelles.

Tout récemment Scott, dans un rapport à l'A. M. Soc. gyn. (juin 1921), avait pu réunir quatre-vingt-douze cas de métrorrhagies idiopathiques opérées avec examen histologique de l'utérus. Il conclut, lui aussi, à l'absence de lésions anatomiques constantes, et se demande si ces métrorrhagies, dites idiopathiques, ne relèvent pas d'un trouble des glandes endocrines.

Dans une deuxième catégorie, et c'est là l'écueil, la métrite hémorragique n'est que la conséquence d'un avortement ou d'un accouchement, traduisant, soit la présence d'une rétention placentaire ou membraneuse, déterminant soit des phénomènes congestifs réflexes de la muqueuse, soit des modifications structurales (*métrites déciduales*).

De tout ceci, nous devons retirer les indications qui nous guideront dans nos applications thérapeutiques : c'est le défaut dans la recherche étiologique précise qui peut encore nous expliquer les échecs d'une thérapeutique hâtivement appliquée.

Allons-nous appliquer notre médication dans le cas de métrorrhagies post abortum ? Ce serait nous heurter à un échec certain. Nous avons, il est vrai, une observation (n° XXX) où nous avons pu voir cesser les métrorrhagies. S'agissait-il de phénomènes congestifs réflexes sans rétention ? Nous ne le croyons pas, et la coexistence d'une lésion annexielle agissant par congestion nous paraît plus probable.

Ce cas est une exception, la métrite hémorragique du post abortum est presque toujours, sinon toujours, la signature clinique d'une rétention intra-utérine.

Reste la première catégorie. Nous ne saurions être trop rigoriste, sans embrasser pleinement la théorie nouvelle et tentante des troubles endocriniens. Nous acceptons et reconnaissons les succès thérapeutiques de l'opothérapie et de la radiumthérapie ; mais, reprenant les statistiques des partisans de cette théorie, nous sommes bien obligé de reconnaître que les lésions anatomiques et vasculaires entrent dans la proportion des deux tiers des cas. Traiter cette cause vasculaire et agir favorablement sur elle devra donc nous donner un bilan thérapeutique appréciable.

Ce sont là, d'ailleurs, deux médications nullement antagonistes : les données ne nous paraissent pas encore nettement établies pour proclamer la médication endocrinienne, spécifique de ces métrorrhagies ; une thérapeutique vasculaire, symptomatique il est vrai, mais dont l'effet est

souvent l'égal d'une guérison aux yeux du malade, peut s'y associer, et, osons le dire, la suppléer.

Cesbron, dans un article paru dans le *Journal de Chirurgie* de juin 1922, analyse les métrites hémorragiques; il étudie l'action de la curiéthérapie : les divergences sont aussi nombreuses, quant à son mode d'action, que lorsqu'il s'agit d'expliquer la pathogénie exacte des métrorrhagies.

S'agirait-il d'une action du radium sur le muscle utérin? Elle est trop minime. S'agirait-il d'une action sur les ovaires? Mais, s'il en était ainsi, pourquoi ne pas ovariotomiser et comment expliquer les pertes hémorragiques subsistant après une ovariectomie ou la ménopause?

S'agirait-il d'une action vasculaire? action sur les nerfs vaso-moteurs? spasmes? et peut-être modifications chimiques du sang? Cette opinion est plus importante, d'après l'auteur. C'est à elle qu'on devrait l'arrêt rapide des hémorragies. Pour cet auteur, donc, c'est en modifiant le tonus vasculaire que sont dus, pour une bonne part tout au moins, les résultats de la curiéthérapie; c'est par ce même mécanisme qu'agit la Teskra.

Mais, de toute évidence, c'est dans la congestion utérine, et sous les troubles qui lui sont associés, dont l'ensemble constitue la dysménorrhée, que notre médication trouve sa plus rationnelle application.

Les troubles circulatoires constituent toute la lésion, toute l'affection.

Nous ne nous occuperons que des congestions utérines primitives survenant en dehors de toute lésion de l'utérus ou de son voisinage, et sans que l'organisme ne présente une cause d'ordre général capable d'expliquer ces phénomènes congestifs. Nous ne retiendrons que quelques cas

de congestions secondaires post-opératoires, heureusement influencées par la Teskra.

Ces états congestifs de la sphère utéro-ovarienne se traduisent au dehors sous deux aspects cliniques différents :

Tantôt c'est la douleur qui prime : syndrome douloureux, dysménorrhéique.

Tantôt l'hémorragie en constitue le symptôme essentiel : syndrome hémorragique.

Quoiqu'il en soit, la pathogénie est ici la même dans les deux cas : tout se rapporte à la fluxion, au sens propre du mot, à l'appel du sang, et, consécutivement, à tous les phénomènes qui découlent de cet éréthisme circulatoire.

Comme pour les hémorroïdes, comme pour les varices, la médication symptomatique peut ici revendiquer le titre de médication spécifique, car c'est le symptôme qu'elle combat (éréthisme circulatoire) qui est la base de tous les accidents.

Les observations cliniques sont ici singulièrement probantes.

OBSERVATION XXIX (Service de M. le professeur Michel)

M^{me} S..., 30 ans. — Opérée le 31 janvier : curetage utérin nécessité par un avortement; suites normales.

Vers la fin du mois de février, présente des pertes sanguines abondantes; le repos au lit, les injections chaudes ne sont d'aucune efficacité.

Le 1^{er} mars, on prescrit la Teskrine trois fois 30 gouttes. Diminution rapide, puis arrêt des hémorragies en quatre jours. La malade réclame sa sortie le 5 mars.

La malade rentre de nouveau à l'hôpital vers la fin du mois; ses hémorragies sont reparues; au toucher, on constate une rétroflexion très marquée. La ligamentopexie est décidée.

OBSERVATION XXX (Service de M. le professeur Weiss)

M^{me} X..., 18 ans. — Fausse couche le 15 février 1922. Depuis, pertes hémorragiques dont l'intensité est fort variable. Entrée au service le 27 mars. L'utérus n'est pas douloureux, mais les culs-de-sac latéraux sont très sensibles.

On prescrit la Teskrine trois fois 40 gouttes.

Huit jours après, les hémorragies ont complètement cessé; la malade se sent mieux, elle se lève, reste encore dans le service trois jours. Son état lui paraissant satisfaisant, les pertes ne reparaisant pas, elle réclame sa sortie. On lui conseille de continuer l'emploi de la Teskrine au moment des règles.

Revue deux mois après, la malade a été réglée normalement et ne présente plus aucun écoulement sanguin. Elle abandonne alors son traitement; les mois suivants, la malade accuse de nouvelles douleurs, sans pertes hémorragiques.

OBSERVATION XXXI (Service de M. le professeur Weiss)

M^{me} N..., 26 ans. — Opérée le 11 mars 1922 d'un kyste de l'ovaire. Les règles étaient suspendues depuis le mois de juillet 1921.

Le 24 mars, huit jours après l'opération: pertes hémorragiques, grosse congestion utérine, violentes douleurs lombaires.

On donne la Teskrine le 28 mars: trois fois 40 gouttes. Dès le deuxième jour, le 30 au matin, la malade nous affirme avoir mieux reposé et bien moins perdu.

Les 30 et 31 mars, les pertes diminuent toujours; les urines, auparavant teintées de sang, sont redevenues normales.

Le 1^{er} avril, apparition de violentes douleurs lombaires, puis réapparition des hémorragies.

Le 2, dans l'après-midi, les douleurs prennent un caractère spécial, « comme si j'allais accoucher », dit la femme, qui est une secundipare. Les douleurs se rapprochent, s'intensifient, et, à quatre heures du soir, la malade expulse un polype gros comme

un œuf. L'examen histologique pratiqué révéla un polype placentaire. Depuis, les métrorrhagies ont cessé et ne sont point reparues.

OBSERVATION XXXII

M^{lle} X..., 20 ans. — Règles douloureuses depuis plusieurs années, irrégulières, absence pendant deux ou trois mois. A chaque menstruation, douleurs lombaires excessivement vives, migraines, changement de caractère, irritabilité. Toutes ces manifestations disparaissent quand le flux menstruel s'installe.

Depuis plusieurs mois, les règles sont plus abondantes, et cependant persistent toujours très douloureuses.

On essaie la Teskrine et on l'administre à la dose de 20 gouttes trois fois par jour, dix jours avant le moment des époques.

Le résultat fut des plus satisfaisant : il n'y eut point de phénomènes douloureux, les règles s'installèrent normalement, leur durée fut de cinq jours.

Chaque mois, la malade reprend la Teskrine aux mêmes doses et s'en trouve, paraît-il, fort satisfaite.

Outre ces observations, dont les résultats semblent assez probants, nous sommes heureux de l'appui que notre Maître, M. le professeur Michel, vient de nous donner dans une communication verbale :

« La Teskrine, dit-il, a été employée par moi dans une trentaine de cas de métrorrhagies ou de ménorrhagies de causes diverses.

« Je n'ai pas d'observations rédigées, mais je puis dire ceci :

« Cette préparation a toujours eu un effet très net dans la grande majorité des cas d'hémorragies utérines, dues à la présence d'un fibrome en évolution.

« Dans tous les cas où l'on aurait pu croire à l'échec de

« la médication, l'opération a montré que la persistance
« des hémorragies tenait à la présence d'un fibrome sous-
« muqueux, d'un polype intra-cavitaire, d'une dégéné-
« rescence épithéliomateuse.

« Toujours les hémorragies accompagnant la sclérose
« utérine, les utérus durs ont été, sinon guéries, du moins
« très améliorées.

« Dans les cas d'hémorragies pouvant être rapportées
« à une ovarité scléro-kystique, il y a eu amélioration
« notable au point de vue des pertes sanguines et au point
« de vue douleurs, ces douleurs étant probablement dues
« au varicocèle tubo-ovarien, qui accompagne si souvent
« la dégénérescence scléro-kystique.

« Les phénomènes congestifs, accompagnant la rétro-
« version et donnant lieu à des hémorragies abondantes,
« ont toujours retiré grand bénéfice de l'emploi de la
« Teskrine.

« Je crois que l'emploi de la Teskrine doit être assez
« prolongé. Dans deux cas d'hémorragies en rapport avec
« deux petits fibromes, évoluant aux environs de la méno-
« pause, la Teskrine les a fait disparaître, mais elles réap-
« paraissaient dès que l'on cessait l'emploi du médi-
« cament. »

Prostatisme

Le prostatisme n'est pas l'hypertrophie de la prostate ;
alors que la deuxième est un terme anatomique, d'ailleurs
impropre, et que la clinique démembre chaque jour, le
prostatisme est un terme exclusivement clinique, un syn-
drome, si l'on peut dire, reflet de différentes affections de

la sphère prostatique. Il peut y avoir prostatisme avec hypertrophie de la prostate, de même qu'il peut y avoir prostatisme sans hypertrophie. Les deux termes ne doivent point se confondre; ils ne sont nullement synonymes; car jamais, comme on l'a prétendu avec raison, le terme d'hypertrophie n'a désigné un état clinique.

Quoiqu'il en soit au point de vue purement clinique, le seul qui nous intéresse, qu'il s'agisse de n'importe quel « prostatique », le syndrome qu'il présente au début est toujours identique; c'est à ce syndrome de début que nous réservons le nom de prostatisme.

Qu'il soit le reflet de lésions anatomiques constituées, ou qu'à cette période les lésions associées soient prépondérantes, l'ensemble des symptômes est toujours le même: il n'est que la traduction d'un état congestif constant.

L'anatomie pathologique nous apprend qu'à cette période les lésions vasculaires sont constantes; la congestion veineuse péri-prostatique est excessivement développée et, comme le dit Guyon: elle explique même les hématuries, si graves parfois, qui peuvent accompagner les autres symptômes.

Les prostatiques sont avant tout des congestifs.

La clinique confirme, d'ailleurs, l'existence de cette congestion: pesanteur dans le bas-ventre, ténesme vésical, pollakiurie surtout nocturne, etc. Tous ces signes relèvent de la congestion.

Tel est le prostatisme: la connaissance de tous ces signes, est d'une extrême importance pour le médecin qui, averti, pourra déceler le prostatique à sa période initiale, alors qu'il est temps encore de lui épargner un traitement

chirurgical et obtenir, sinon une guérison complète, du moins un éloignement du danger.

Les conclusions en sont faciles à tirer : décongestionner le petit bassin, c'est-à-dire combattre la congestion veineuse qui caractérise le prostatisme, telle est l'indication thérapeutique immédiate qui s'impose; plusieurs auteurs ont noté une amélioration manifeste du prostatisme à la suite d'opération de varicocèle ou d'hémorroïdes. La thérapeutique décongestive représente la thérapeutique de choix de ce que nous avons convenu d'appeler : prostatisme.

Notre expérimentation s'est, comme pour les autres affections, adressée à des services hospitaliers; mais, comme pour le varicocèle, nous n'avons point trouvé l'indication de notre traitement.

Ce sont des malades de clientèle que le médecin praticien voit chaque jour, mais que l'hôpital ne connaît pas.

Le prostatisme n'est qu'une affection gênante pour un malade, tout au plus consulte-t-il un médecin; quelques conseils lui suffisent; il n'acceptera jamais une hospitalisation pour de si légers accidents, et comme pour le varicocèle, ce n'est que plus tard, trop tard, quand aux lésions congestives se sont ajoutées les lésions anatomiques, qu'il s'inquiètera réellement de son état; ce sont ces malades que nous recevons dans nos services d'hôpitaux : ce sont des prostatiques vrais, l'intervention chirurgicale est leur seul salut.

M. le docteur Grandineau, chef de clinique urologique, nous a confié le cas d'un malade soigné par lui; il était à la période de début, présentant tous les symptômes de la

phase congestive (pollakiurie, ténesme, pesanteur, érections nocturnes, etc.).

Le traitement à la Teskrine fut institué : d'abord petits lavements froids de 100 gr. d'eau et 5 gr. de Teskrine à prendre le soir. Les résultats furent à peine appréciables.

— Le malade, voyant sur la bouteille qu'on pouvait prendre la drogue par la voie buccale, essaya de lui-même et retira de cette pratique un réel soulagement. Malheureusement, l'observation de ce malade ne put être suivie.

Autres affections dues à des phénomènes congestifs locaux

Nous ne pouvons actuellement qu'esquisser ce chapitre, les observations étant encore trop peu nombreuses pour permettre des conclusions fermes. Il peut paraître hardi de songer déjà à généraliser l'action d'un médicament tout nouveau, mais il est fort logique de vouloir étendre le champ des investigations. Nous basant sur ce que nous avait appris la physiologie et l'anatomie pathologique, nous nous en sommes tenu aux indications formelles, et, pour les raisons que nous avons déjà mentionnées au début de notre travail, nous nous sommes cantonné dans notre expérimentation.

Pourquoi la Teskra, aussi bien que le cupressus, ne rendrait-elle pas des services dans les *épistaxis d'origine veineuse* (varicosités de la cloison), dans les pharyngites congestives, dans les hématoméses?

L'ergot, qui physiologiquement paraît être son proche parent, n'est-il pas employé dans les hémoptysies? Et puisque son action est nettement démontrée dans les

congestions du petit bassin, pourquoi ne pas l'essayer dans les hématuries d'origine vésicale?

Nous savons, d'ailleurs, que des essais thérapeutiques furent tentés *en pathologie gastrique*. Le docteur Pron, d'Alger, après l'avoir employé dans le traitement des diverses affections envisagées par nous, l'aurait prescrite dans les hématomèses et les syndromes douloureux liés à une hypersécrétion gastrique. Les résultats ne furent pas très concluants.

Nous avons eu nous-même à traiter deux *pharyngites congestives* intenses : on ne constatait chez ces deux malades (âgés de 36 et 26 ans) aucune hypertrophie des amygdales, pas de dépôts blanchâtres, ni d'enduit pultacé; il existait seulement une rougeur intense de la partie postérieure du voile du palais, des piliers, et surtout de la paroi postérieure du pharynx qui, découverte, laissait apercevoir un larsis de varicosités très accusé.

Nous avons prescrit la Teskrine en gargarismes, une cuillerée à café pour trois quarts de verre d'eau trois fois par jour.

Le troisième jour, les deux malades étaient parfaitement d'accord pour affirmer une amélioration très sensible.

La dysphagie, la sensation de gorge sèche, les picotements et les brûlures avaient disparu. Objectivement, la rougeur était bien moins intense.

Nous rappellerons encore le cas d'une *épistaxis* rebelle, survenant chez un vieillard. Aucun tamponnement n'avait réussi à arrêter complètement l'écoulement sanguin. On fut amené à pratiquer une injection d'ergotine. Quelques jours après, nouvelle épistaxis; on tamponne avec la Teskrine pure; on obtient un arrêt de cinq heures;

puis l'hémorragie reparut de nouveau. Il semble donc y avoir eu un effet passager.

Quant à l'action abortive de la Teskra, nul doute qu'elle existe; nous savons que les femmes marocaines lui reconnaissent une grande efficacité, mais les doses qu'elles emploient sont énormes: un à deux pieds de plante pour un litre d'infusion, ce qui équivaldrait à 150 grammes de Teskrine environ. Il ne saurait exister de comparaison entre elles et les doses que nous employons en thérapeutique.

L'action sur l'utérus est semblable à celle exercée sur ce même organe par l'ergot de seigle; mais il semble cliniquement que, pour la Teskra, la fibre lisse musculaire utérine ne répond à l'excitation qu'avec des doses beaucoup plus fortes que celles agissant sur le système veineux; nous en avons déjà quelques preuves. Il nous a fallu des doses plus fortes pour arriver à des résultats satisfaisants dans les métrorrhagies, alors que des doses minimales (deux fois 20 gouttes, certaines observations) ont suffi pour faire régresser des bourrelets hémorroïdaires.

C'est donc en agissant sur la fibre lisse utérine que la Teskra déterminerait l'avortement; elle incite le muscle utérin à la contraction, et l'on conçoit facilement que l'utérus gravide puisse, sous cette influence, expulser son contenu.

Devons-nous prendre en considération ces données physiologiques et en tirer des contre-indications dans l'emploi de la Teskra chez la femme enceinte?

Nous ne le pensons pas; nous savons que la Teskrine fut ordonnée chez des femmes enceintes de sept mois et qu'elles n'en furent point incommodées pour cela; la dose

était minime, il est vrai (40 gouttes par jour); mais l'observation n° XXXI doit cependant nous mettre en éveil.

La dose de 120 gouttes répétée quatre jours de suite peut très bien avoir joué un rôle dans cette expulsion rapide, véritable avortement.

Que conclure? Tout simplement que la Teskra, aux doses actuellement préconisées en thérapeutique, peut avoir une action sur l'utérus gravide. Cette action ne saurait, à notre avis, s'élever au rang des contre-indications; mais elle nous engage à la prudence, surtout pendant les premiers mois.

Avant de clore ces quelques indications, il nous paraît intéressant de signaler la curieuse observation du docteur M..., à C....

Le malade qu'il soignait pour hémorroïdes était porteur d'une rougeur diffuse de toute la surface extérieure du nez, malgré sa sobriété, et il existait un œdème assez marqué de la face. Ces deux anomalies ont disparu avec le traitement à la Teskra.

Cet œdème, qui donnait l'impression d'être d'ordre brightique, fut attribué par le docteur M... à des phénomènes circulatoires d'ordre veineux, analogues à ceux de l'urticaire géant de la face. Il y a lieu de croire, conclut ce médecin, que la Teskra, dans la circonstance, a étendu son action à toute la circulation, sans se borner aux veines du petit bassin. Elle a agi comme vaso-constricteur.

TROISIÈME PARTIE

Discussion

Les quelques observations que nous venons de relater traduisent, aussi impartialement qu'il est possible, les effets cliniques de notre médicament.

Quelles impressions se dégagent de cette expérimentation clinique? Le nouveau venu répond-il aux espoirs que nous semblions fonder sur lui?

Etablir un critérium, sur lequel nous nous baserons pour faire accepter, dans le domaine thérapeutique, un élément nouveau, est une chose bien délicate.

Tolérance, action efficace et durable, application facile sont, à notre avis, trois éléments qui permettent de classer un médicament; nous y ajouterons l'absence presque totale de contre-indications et d'incompatibilités.

a) Tolérance

Moins grande est la toxicité d'un médicament, plus son emploi en thérapeutique s'en trouve facilité. Cette toxicité se traduit, soit par son action directe sur les éléments cellulaires (caustique, phosphore), soit par une action sur le système nerveux ou sur le sang.

En clinique, les effets toxiques ne se reconnaissent que par la répercussion qu'ils peuvent avoir sur les divers appareils.

Nous avons déjà signalé la remarquable tolérance de l'organisme vis-à-vis de la Teskra. Rares sont nos observations où des accidents (si toutefois nous osons employer ce mot) ont été signalés.

Chez un vieillard de 75 ans qui, après huit jours, prenait régulièrement 40 gouttes trois fois par jour, nous avons vu subitement se dérouler une série d'accidents (douleur au creux épigastrique, nausées, vomissements, faciès grippé; le pouls restant bien frappé cependant; puis, les jours suivants, constipation) qui, pour en être très alarmants au début, n'en furent pas moins passagers, sans suites fâcheuses. Le malade avait pris ses gouttes le soir.

Les observations XI et XXIV nous signalent une intolérance gastrique; l'observation XIX une céphalée intense attribuée aux gouttes prises le soir.

Ce sont là des exceptions, des réactions individuelles de malades, dont les derniers étaient trop avertis, et chez lesquels le médicament n'a que très peu à intervenir. Pourquoi vouloir rapporter à une médication ces effets, que l'une ou l'autre des influences, soit extérieures, soit intérieures, auxquelles est soumis chaque jour notre organisme peut très bien déterminer?

Loin de nous, cependant, de refuser à la Teskra la part qu'elle peut avoir dans ces phénomènes d'intolérance; mais si vraiment elle en est la cause déterminante, qu'il nous soit permis de ne point augmenter, en leur donnant le nom d'accidents, la gravité de ces manifestations pour la plupart passagères et bénignes.

b) Efficacité d'action

Si nous nous basons sur nos expériences physiologiques, et si nous acceptons le contrôle clinique que nous fournissent nos observations précédentes, nous devons admettre que cette efficacité d'action est presque toujours constante, sinon toujours. Rares sont les observations où quelque progrès n'ait pas été noté.

C'est toujours l'élément douleur qui, le premier, disparaît : les observations I, II, V, VI, VII, XXII, etc., nous en fournissent des exemples frappants. Cette disparition de la douleur est un fait constant que nous retrouvons dans toutes nos observations.

La disparition des œdèmes (Obs. I, II, IX, etc.), de la rougeur (Obs. du docteur M...), des paquets hémorroïdaires (Obs. XVII à XXIII), des cordons variqueux même (Obs. II), sont la confirmation clinique d'une donnée qu'avait déjà bien établi la physiologie : l'action vaso-constrictive de la Teskra.

c) Action durable

Ces malades qui, revus par le médecin plusieurs mois après le traitement, et qui, sans même s'assujettir à un traitement d'entretien (Obs. XVII, XXII), affirment ne plus ressentir aucune des souffrances pour lesquelles ils furent soignés; n'apportent-ils pas eux-mêmes la preuve de l'action durable du médicament? Sans doute, beaucoup d'entre eux se sont surveillés; le traitement fut longtemps continué (Obs. XVIII, XXXII), mais le résultat en fut

appréciable, et si maintenant nous sommes obligé d'avouer qu'il fut des cas où cette persistance de l'effet fut moins accusée (Obs. XIX), reconnaissons qu'ils sont rares, ils ne sont ici que la confirmation particulière de cette loi si générale : pas de règles sans exception.

Vaso-constricteur, analgésique, nous ajouterons tonique, telles sont les grandes qualités bien reconnues et établies que possède la Teskra.

**d) Application facile. Absence d'incompatibilités
et de contre-indications**

En thérapeutique, l'application d'un médicament n'est pas toujours chose aisée : que de malades difficiles ! Idées, répugnances, crainte même, sont de véritables résistances à vaincre. Nous savons avec quelle facilité se prend la Teskrine : d'un goût agréable, nous n'avons jamais noté de dégoût chez nos malades.

Enfin, cette chose essentielle en pratique : l'absence d'incompatibilités permet d'associer la Teskrine à d'autres médicaments. Appelée bien souvent à ne combattre qu'un symptôme, elle s'associe fréquemment à d'autres prescriptions d'ordre plus général, sans jamais en entraver l'action.

Reste cette autre partie non moins importante : les contre-indications. Nous n'y reviendrons pas : il n'en existe point à proprement parler, et c'est plutôt prudence que contre-indication formelle, que de ne pas employer la Teskrine chez la femme enceinte et chez les malades âgés, athéromateux, chez lesquels une action vaso-constrictive spasmodique serait possible.

Quoi qu'il en soit de tous ces résultats et l'enseignement

que nous puissions en tirer, la Teskra reste une médication symptomatique; elle sera, comme le dit Martinet, « d'autant plus heureuse que notre compréhension du symptôme sera plus complète et nos directives thérapeutiques plus imprégnées de son mécanisme physio-pathologique. »

ABSORPTION — ÉLIMINATION

Modes d'administration :

Jusqu'ici, la Teskra a été employée soit :

par la bouche,
en applications locales,
en gargarismes,
en lavements.

La voie digestive est restée la plus utilisée, la clinique en a fait la voie de choix : on peut l'employer, en effet, quelle que soit l'affection à soigner.

Les applications locales n'ont pas été couronnées de succès constants, les résultats furent des plus variables. L'observation XXII nous rapporte un beau cas de guérison rapide; par contre, l'observation XXIV *bis* nous relate un insuccès complet. Nous-même, n'avons jamais retiré de cette pratique les résultats que nous a donnés la médication prise par la voie gastrique.

Dans les épistaxis (nous en avons signalé un cas), le résultat est bien loin d'être probant. Sans doute, des épistaxis d'origine veineuse pourraient être heureusement influencées par ces applications locales; mais, en attendant que l'expérimentation nous mette sous les yeux des résultats acquis et probants, nous pensons qu'il est d'autres vaso-constricteurs beaucoup plus actifs que la Teskra.

Les gargarismes. — Nous en avons résumé deux observations. Nous ne voudrions pas conclure, d'autres essais sont nécessaires; il semble cependant que l'on puisse tirer quelque avantage de ce mode d'administration, mais ses indications sont bien restreintes.

Les lavements. — Ils semblent plus efficaces, et tout au moins d'une application bien logique. Nous avons commenté ses applications chez le prostatique au début, c'est sa formelle indication; nous savons, d'autre part, que des médecins l'ont employé avec succès en Algérie, dans des cas de crises diarrhéiques et hémorroïdaires.

ÉLIMINATION

L'élimination des principes actifs contenus dans les médicaments d'ordre végétal est fort peu connue.

Il est admis que la plus grande partie de ces substances s'éliminent par les urines, et probablement aussi par les fécès. Le problème devient plus difficile quand il s'agit de contrôler cette élimination.

Rechercher, dans les urines d'un individu soumis à l'absorption de Teskrine, les produits actifs du médicament est impossible. Nous savons, et Rodillon l'a bien prouvé dans sa thèse, que la quantité de glucoside et d'alcaloïde est infime dans les capitules de la plante : à peine décelable dans la quantité thérapeutique absorbée *pro-die*, comment vouloir alors la rechercher dans les urines?

Agir sur l'animal en expérience, soumis à de fortes doses, n'est pas plus pratique, car si nous admettons que la quantité de Teskra ingérée est telle qu'elle puisse laisser passer dans les urines une proportion de principes actifs capable

d'être décélée, qui nous prouve que ces principes actifs (glucosides, alcaloïdes) n'ont pas dans l'organisme subi des modifications susceptibles de les transformer profondément et de changer leur constitution première?

Nous pensons que la Teskra s'élimine par les urines. Ce que nous pouvons ajouter, c'est que cette élimination semble assez rapide. Nos expériences sur la toxicité, sur la nutrition générale, ne nous permettent point de craindre une accumulation possible.

FORMES PHARMACEUTIQUES EMPLOYÉES

Le docteur Pron, dans son « formulaire thérapeutique » (in *Médecin Français*), parle d'un extrait de Teskra; auparavant, dans son livre sur « les maladies de l'intestin » (p. 240), il ne parlait que de la Teskrine.

Nous croyons pouvoir affirmer qu'actuellement il n'existe aucune autre forme pharmaceutique de la plante (*Echinops-spinosus*) que le produit dénommé Teskrine, et qui est une macération hydro-alcoolique au 1/5^e de la plante partiellement déphytostérinée (donc une teinture). Les extraits dits de Teskra, et dont parlent quelques formulaires récents, seraient bien des extraits d'échinops, mais pas du spinosus. Le nom de « Teskrine » est d'ailleurs critiquable, croyons-nous, au point de vue des règles terminologiques.

POSOLOGIE

Ne connaissant que cette préparation: la Teskrine, la posologie n'est pas longue à établir.

Avant nous, les doses préconisées variaient entre 30 et

120 gouttes pro-die. Elles semblent assez justes, mais à notre avis, elles trouveraient profit à être légèrement augmentées.

Si des doses de deux fois 20 gouttes, c'est-à-dire 40 gouttes, ont pu amener des résultats favorables, nous ne les avons jamais constatés nous-même, aussi nous paraissent-elles nettement insuffisantes.

60 gouttes pro-die (en trois fois) seraient un minimum.

150 gouttes pro-die (en trois fois) seraient une forte dose, non pas un maximum (47 gouttes = 1 gr. de Teskrine).

Suivant l'affection envisagée, les doses varieront. S'agit-il d'une crise hémorroïdaire, d'une métrorrhagie abondante? la dose de 150 gouttes d'emblée sera indiquée : c'est la dose d'attaque; elle sera renouvelée une ou deux fois et nous la remplacerons, les jours suivants, par une dose moins forte, la dose d'entretien : trois fois 30 gouttes.

Cette dernière trouve son indication rationnelle dans les états congestifs utérins, données quelque temps avant les règles; de même dans les prostatites, dans les varices, affections qui ne réclament point de thérapeutique hâtive, mais qui sont justiciables d'un traitement progressif, soutenu, coupé de périodes de repos.

D'une manière générale, les doses faibles conviendraient aux affections veineuses (hémorroïdes, varices jeunes, états post-phlébitiques), tandis que nous réserverons les doses plus fortes à la thérapeutique utérine (métrorrhagies en particulier).

MOMENT D'ABSORPTION PAR LA VOIE DIGESTIVE.

Dans les observations où quelques phénomènes légers d'intolérance avaient été signalés, nous avons remarqué,

chez deux de nos malades, la coïncidence de l'apparition des accidents après l'absorption des gouttes du soir.

Sans bien comprendre le mécanisme de cette action (manifestations augio-spasmodiques?), il serait peut-être prudent de conseiller aux malades de ne point prendre leurs gouttes en se couchant.

D'autre part, une action sur la sécrétion gastrique (vaso-constriction probable) étant possible, il est nettement indiqué d'éloigner les prises de Teskrine du moment des repas.

ÉTUDE COMPARATIVE DES AUTRES SUBSTANCES VÉGÉTALES
EMPLOYÉES COMME VASO-CONSTRUCTEURS.

Il ne manque pas, en thérapeutique, de médicaments décongestionnants. Tour à tour, ils ont connu la vogue et furent chacun proclamés spécifiques. Nous n'essayerons pas d'en médire, leur action fut prouvée par de trop nombreux travaux, et la clinique eut maintes fois occasion d'en apprécier les résultats; mais il nous semble que la liste ne serait pas complète et qu'actuellement les recherches physiologiques entreprises et le contrôle clinique, nous ont mis en face de résultats qui nous permettent, croyons-nous, de placer la Teskra sur un rang au moins égal à celui des autres éléments de la thérapeutique décongestive.

Il nous a donc paru utile de rappeler brièvement l'action physiologique et les résultats thérapeutiques obtenus avec ces différents médicaments.

Hamamelis Virginica :

Médicament connu depuis fort longtemps; il nous est venu d'Amérique, où les peuplades indiennes des bords du Missisipi l'employaient tout autrement que dans un but thérapeutique; ils s'en servaient comme baguettes magiques pour découvrir les gisements d'or. D'après Mérat et Délens, dans leur Dictionnaire publié en 1831, c'est Bollinson qui aurait introduit la plante en Europe. Oublié bientôt, ce médicament fut remis en honneur par Hughes Hale, et en France par Seirand en 1881. Enfin Guy, dans sa thèse (1884), a contribué à l'extension thérapeutique de la plante.

D'après les recherches entreprises, il n'a pas été possible

de déceler la présence d'alcaloïde dans la plante, les expériences ont démontré qu'elle n'était pas toxique et, quelque soit la dose employée, l'animal ne succombe pas; mais, à côté de cet avantage, l'action physiologique se montre nettement négative; la seule action vaso-constrictive qu'il ait été permis de déceler étant due, d'après Guy, à la présence de tanin dans les préparations, car l'extrait, qui n'en contient pas, ne possède pas cette propriété.

Dujardin-Beaumetz, dans ses conférences thérapeutiques de l'Hôpital Cochin (1884-1885), pense que ce médicament est bien peu actif; il reste, pour lui, un adjuvant utile dans les cas d'hémorroïdes douloureux; son action sur les varices, phlébites et autres affections congestives restant problématique, inconstante, bien souvent nulle.

Hydrastis canadensis:

L'*Hydrastis canadensis* est une plante qui nous vient elle aussi d'Amérique, plus spécialement du Canada; elle appartient à la famille des Renonculacées. On utilise en thérapeutique les rhizomes de la plante. Utilisée d'abord comme stomachique, elle fit son apparition en France en 1883, signalée par Schatz, de Rostock.

Physiologiquement, les expériences ont prouvé l'action vasculaire de la plante.

Avec des doses modérées, elle produit une hypotension passagère, bientôt suivie d'hypertension durable.

Avec des doses fortes, c'est l'hypertension qui est passagère et l'hypotension lui est consécutive; celle-ci peut être dangereuse et même entraîner la mort de l'animal, si la dose est trop forte.

Chimiquement, la plante contient trois alcaloïdes : berberine 35 %, hydrastine 2 %, canadine.

La toxicité n'est pas très connue, les limites de la tolérance sont mal déterminées; toutefois, des doses fortes amènent de l'arythmie et peuvent déterminer la mort par arrêt de la respiration et du cœur.

Le docteur Brissemöret rappelle le cas, cité par Mirowsky, d'un vieillard qui prenait trois fois 20 gouttes d'extrait fluide d'hydrostis et qui mourut intoxiqué (accidents respiratoires).

L'hydrastis est sujet à de nombreuses falsifications. Les rhizomes de cette plante sont assez ressemblants aux racines de *Cypripedium pubescens*, *Jeffersonia diphylla*, *Stylophorum diphyllum*, *Collinsonia canadensis*, *Polygala senega*, *Aristolochia serpentaria*, *Leontia thalictroides*, et celles-ci lui sont très souvent mélangées.

L'industrie des matières colorantes achète, d'ailleurs, l'hydrastis à des prix fort avantageux; les besoins pharmaceutiques ne peuvent alors bien souvent n'être satisfaits qu'au prix de falsifications.

On emploie plus souvent, en thérapeutique, l'hydrastine et son dérivé oxydé : l'hydrastinine (médicament fort coûteux).

De l'avis de plusieurs auteurs, l'hydrastine aurait une action bien souvent incertaine.

Quant à l'hydrastinine, résultat de l'oxydation de l'hydrastine par l'acide nitrique, son action est beaucoup plus franche, mais les doses doivent être très restreintes.

Ergot de seigle :

C'est le mycelium d'un champignon parasite du seigle :

le *Claviceps purpurea* (Ascomycètes) sclérote récolté en juillet.

Origine : Espagne, Autriche, Russie.

Composition : Les recherches furent nombreuses; les analyses de Tanret et de Kraft permettent de reconnaître dans ce sclérote la présence de nombreux composés.

Le docteur Brissemoret, dans ses essais sur les préparations galéniques des laboratoires Dausse, en a fait une étude remarquable.

L'action physiologique a prouvé que l'ergot de seigle possédait une action constrictive sur les fibres lisses (utérus, vessie, vaisseaux).

Au point de vue vasculaire, son action serait particulièrement sensible sur les vaisseaux du bassin, et capable de provoquer une ischémie persistante. La pression sanguine est d'abord augmentée dans le système veineux (veines de la grande circulation et artères pulmonaires); enfin, un peu plus tard, elle est augmentée partout.

Thérapeutiquement, la réputation de l'ergot n'est plus à faire; nous devons, toutefois, signaler que son action est tout à fait incertaine dans les hémorragies à sang noir. Certains auteurs lui reconnaissent une action à peu près nulle dans le cas d'hypertension artérielle.

C'est surtout en obstétrique qu'il furent étudiés l'ergot de seigle et ses dérivés (Ergotine, Ergotinine). Combattu par G. Lée, qui ne lui reconnaissait aucune action sur l'utérus « inimpregnated », il jouit aujourd'hui, sous l'influence de l'opinion contraire, d'une réputation qui semble nettement établie.

Mais si les résultats thérapeutiques sont souvent excellents, ils peuvent être quelquefois dangereux. L'ergot est

un médicament redoutable dans des mains inhabiles : son administration en obstétrique et gynécologie doit être soumise à des règles immuables qui en restreignent énormément son champ d'application. D'une manière générale, on pourrait dire que, dans les hémorragies obstétricales, l'ergot ne se donnera qu'autant que l'utérus est vide, bien vide, et que seule une inertie utérine puisse expliquer les hémorragies.

Dans les autres affections, celles surtout qui nous intéressent (congestion du petit bassin), l'action de ce médicament nous a paru moins certaine et moins constante que celle de la Teskra. Dans nos observations, nous avons signalé le cas d'une jeune fille qui n'avait retiré aucune amélioration de l'emploi de l'Ergotine. La Teskra lui procura rapidement un soulagement complet et un arrêt de ses métrorrhagies.

Nous avons, d'autre part, entendu des voix autorisées nous affirmer l'inconstance de l'action de l'ergot, particulièrement dans les métrorrhagies d'origine congestive (fibromes, ovarite, scléro-kystique).

Enfin, ne l'oublions pas, l'ergot est un hypertenseur marqué; il peut compromettre la résistance des vaisseaux dont les parois sont plus ou moins altérées; son emploi chez un hypertendu peut être dangereux. Huchard disait : « Il est des hémorragies qui n'aiment pas l'ergotine. »

Reste sa toxicité. Souvent mal tolérée par les malades qui ressentent, après son ingestion, des nausées, quelquefois même amenant le vomissement, l'ergot peut, à doses élevées, provoquer une intoxication aiguë évoluant sous le masque d'une gastro-entérite avec sécheresse de la gorge, diarrhée, vertige, insensibilité; sauf aux extrémités,

qui sont le siège de sensations de brûlures, le collapsus n'est pas rare.

Telle est la forme toxique aiguë. Nous savons que l'usage prolongé de l'ergot peut provoquer une intoxication chronique bien connue en clinique sous ses deux formes : gangréneuse et convulsive.

La toxicité a été bien étudiée par M. Tiffeneau, pour l'ergotinine cristallisée (*Bulletin de la Société de Thérapeutique*, février 1922) elle serait de :

0 gr. 10 à 0 gr. 15 par kilogr. d'animal (voie sous-cutanée);

0 gr. 09 (voie intra-veineuse).

Marrons d'Inde :

Le marronnier d'Inde (*Aesculus hypocastanum*) est un arbre naturalisé dans nos pays. Il appartient à la famille des Hypocastanées.

On utilise l'écorce et les semences.

Dans l'écorce, le principe actif est un glucoside : l'œsculine.

Dans les semences : la saponine.

Ce sont surtout les préparations de semences que l'on emploie ; la tolérance est parfaite. La saponine n'entraîne aux doses thérapeutiques aucun accident toxique.

L'action du marron d'Inde est surtout efficace contre l'élément douleur ; il agit par l'intermédiaire du sympathique, mais son action vaso-constrictive est moins marquée et moins sûre. Les résultats cliniques sont loin d'être constants.

Cupressus sempervirens :

Tout dernièrement, dans un numéro du *Courrier médical* (21 janvier 1922), Mayran vantait les qualités du cupressus. Les doses sont à peu près les mêmes que pour la Teskra, les indications sont identiques; les résultats seraient très satisfaisants dans les hémorroïdes, varices, varicocèles, congestions pharyngées, épistaxis, etc.

Huerre, dans un article paru dans le *Concours médical* du 3 septembre 1922, vantait les ressources de notre flore en médicaments actifs et rappelait que H. Leclère avait obtenu, avec l'extrait fluide et la teinture de noix de Cyprès, des résultats très satisfaisants dans le traitement des hémorroïdes, spasmes sphinctériens et métrorrhagies.

Sans doute, il est tout naturel de recourir d'abord à nos préparations, à celles que produit notre sol; l'abondance et la facilité avec laquelle on peut se procurer la plante sont des facteurs à considérer. Mais la Teskra n'est pas une étrangère: ne pousse-t-elle pas en abondance en Algérie, cette autre France si proche de nous?

Thérapeutiquement, ce médicament est très vanté.

Actuellement, nous ajoutons foi aux témoignages des auteurs dont le nom seul est une garantie; mais qu'il nous soit permis de ne point lui sacrifier tout, et de réserver une petite part pour la Teskra. Le succès des uns n'est pas une entrave à la réussite des autres, et puis méfions-nous de certains malades; il en est des superstitieux pour lesquels H. Leclère lui-même conseille: « On fera bien de désigner
« autrement que par son nom français le mot cyprès,
« manquant rarement d'éveiller dans leur esprit une asso-
« ciation d'idées macabres entre le médicament et l'arbre
« dont le sombre feuillage est l'emblème de la mort ».

Telles sont, brièvement résumées, les principales médications qu'une longue expérience a placé en tête de la thérapeutique vaso-constrictive. Nous ne voudrions point, sur ce bref résumé, ébaucher un parallèle, médire des uns, critiquer les autres et prôner la nouvelle venue en thérapeutique.

L'expérimentation clinique, les observations répétées, l'évolution des cas seront les seuls juges dans une telle question.

Nous donnons des faits. Notre expérience personnelle, forcément bornée et jeune encore, nous a permis toutefois d'établir de sérieuses bases à cette comparaison, et il n'est pas, nous semble-t-il, trop hardi de tirer déjà quelques conclusions.

La Teskra, par son action sur la fibre lisse, contrôlée par les faits cliniques, peut et doit, dès à présent, prendre rang dans la thérapeutique vaso-constrictive.

Son action se fait particulièrement sentir sur le système veineux du petit bassin, et probablement sur tout le système artériel également; elle représente, en quelque sorte, le trait d'union entre les vaso-constricteurs hypertenseurs (adrénaline, ergotline) agissant sur le système artériel, et les vaso-constricteurs veineux non hypertenseurs (hydrastis, hamamelis, cupressus).

Les limites de la tolérance sont très larges : on ne saurait parler de toxicité aux doses thérapeutiques employées.

Peu active comme hémostatique direct (épistaxis), elle rend ses plus efficaces services dans tous les états congestifs, par un mécanisme vaso-moteur, et régularise la circulation veineuse par son action élective sur la fibre lisse.

Vis-à-vis des autres médications que nous venons de

passer en revue : toxicité, pureté, efficacité d'action peuvent nous servir d'éléments de comparaison.

La Teskra ne présente pas les dangers de l'ergotine : sa tolérance est plus grande, sa toxicité bien moins élevée.

Elle est moins sujette aux falsifications que l'hydrastine.

Son action est plus marquée que celle de l'hamamelis (Bensaude); son champ d'action est plus étendu que celui de cette dernière, réduit à bien peu par de nombreux auteurs (Dujardin-Beaumetz, Guy).

Son action vaso-constrictive n'est point passagère, comme pour l'ergotine, le sulfate de quinine, l'adrénaline, ni suivie d'une phase de vaso-dilatation, qui peut dépasser les limites antérieures et permettre la reprise de l'hémorragie.

La physiologie nous a montré que l'action de la Teskra était tout d'abord une action dilatatrice, marquée par une chute de pression, suivie d'une réascension lente, progressive, continue, due à une action vaso-constrictive; mais cette chute de pression n'est jamais marquée au point de déterminer chez l'animal en expérience des troubles graves comme ceux que peut déterminer l'emploi dans la thérapeutique hémostatique de certains vaso-dilatateurs (nitrite d'amyle, trinitrine, stypticine, chlorhydrate de cotarine (dérivé de la narcotine).

Il se dégage donc de cette brève étude comparative que la Teskra peut revendiquer sa place aux côtés des anciennes médications.

Vaso-constricteur certain dont l'action nous a paru fidèle, sans effet secondaire dangereux ni contre-indication formelle, d'une parfaite tolérance, c'est comme l'ont dit, pour un autre médicament, deux auteurs renommés : « un honnête vaso-constricteur, sans éclat, mais sans trahison ».

CONCLUSIONS

La meilleure conclusion que nous puissions donner de notre étude serait un bref résumé des recherches entreprises; c'est la page à ajouter dans chaque formulaire de thérapeutique.

TESKRA (Echinops spinosus)

Partie employée.

Capitules de l'échinops spinosus L. Composées. Afrique du Nord. Floraison mai à juillet.

Composition chimique.

Un glucoside (non isolé), un alcaloïde (échinopsine en faible quantité), une phytostérine (échinostérine).

Pigments, tanins, résines, graisses, cires, essences (?) acides.

Action physiologique : agit sur la fibre musculaire lisse.

Appareil cardio-vasculaire : aucune action sur le cœur, agit sur le système vasculaire périphérique, hypertension à haute dose, sans action sur la tension artérielle aux doses thérapeutiques actuellement employées.

Appareil respiratoire : à haute dose, ralentit le rythme respiratoire.

Appareil urinaire : augmente passagèrement la diurèse.

Utérus : aucune action avec de faibles doses. Excitant manifeste de la fibre utérine à haute dose.

Toxicité.

Médicament non toxique aux doses thérapeutiques. Phénomènes d'intolérance peu accentués (vomissements, céphalée) à évolution passagère.

Applications thérapeutiques.

Congestions du petit bassin (dysménorrhée, métrorrhagie, prostatisme).

Distension veineuse (hémorroïdes, varices, varicocèles).

Hémostose veineuse (épistaxis, hémorragies hémorroïdaires), peut être artérielle (hématémèses, hémoptisies ??).

Préparations employées.

Teskrine (macération hydro-alcoolique au 1/5^e des principes actifs de la plante), partiellement déphytostérinée.

Extrait de Teskra (cité par certains auteurs : Pron).

Posologie et mode d'emploi.

Teskrine = per os : de LX à CL gouttes par vingt-quatre heures en trois fois, loin des repas.

Teskrine = en lavements : solution à 10 % (hémorroïdes, prolapsus du rectum).

Teskrine = en gargarisme : solution à 15 % (pharyngites).

Teskrine = en applications locales : solution à 20 % ou plus (plaies variqueuses, hémorroïdes, épistaxis).

Extrait de Teskra (préparation inconnue de nous) : de XV à XXV gouttes trois fois par jour (Pron).

Incompatibilités et contre-indications.

Aucune. Son emploi n'est pas contre-indiqué, mais doit être surveillé chez les athéromateux hypertendus, et pendant les premiers mois de la grossesse.

Vu :

Nancy, le 21 octobre 1922.

Le Président de la Thèse :

MICHEL.

Vu :

Nancy, le 24 octobre 1922.

Le Doyen :

E. MEYER.

Vu et permis d'imprimer :

Nancy, le 25 octobre 1922.

Le Recteur de l'Académie :

CH. ADAM.

MEMBRE DE L'INSTITUT.

BIBLIOGRAPHIE

BENSAUDE. — Traitement des hémorroïdes. — *In Presse médicale* du 2 mars 1921.

BRISSEMORET. — Essais sur les préparations galéniques. (Laboratoires Daussé.)

CESBRON. — La curiethérapie dans les métrites hémorragiques. — *In Journal de Chirurgie*, juin 1922.

DALCHÉ. — Médication hémostatique dans le traitement des hémorragies génitales de la femme. — *In Journal des Praticiens*, 16 octobre 1920.

DUJARDIN-BEAUMETZ. — Conférences thérapeutiques de l'hôpital Cochin (1884-1885).

FORGUES et MASSABUAU. — Gynécologie. (Collection Le Dentu-Delbet.)

GIROU. — L'adrénaline hypotensive. — *Annales du Laboratoire Clin.*, juillet-août 1922.

GUY. — Recherches sur les propriétés thérapeutiques et physiologiques de l'hamamelis Virginica. — Thèse de Paris, 1884-1885.

HUËRRE (H.). — Utilisation thérapeutique des plantes indigènes. — *In Concours médical*, 3 septembre 1922.

LECLÈRE (H.). — Hémorroïdes. — *In Presse médicale*, 4 février 1922.

LE FUR. — Maladies des organes génitaux. — Collection Gilbert et Thoinot.

MICHEL (G.). — Un médicament nouveau dans le traitement des métrorrhagies. — *In Revue médicale de l'Est*, 15 décembre 1921.

MOUTIER (F.). — L'ergotisme. — In *Pratique médico-chirurgicale*.

PRON. — Les maladies de l'intestin, page 240.

— Formulaire de thérapeutique. — In *Médecin Français*.

RODILLON. — La Teskra : Etude pharmacognosique. — Thèse de Nancy (pharmacie), 1919-1920.

NANCY. — Imprimerie Nancéienne, 15, rue de la Pépinière.
